

DIE ELEKTRISCHE SPONTANAKTIVITÄT
DER ISOLIERTEN VENA PORTAE
NORMOTONER UND SPONTAN
HYPERTENSIVER RATTEN:
EFFEKTE
VON INKUBATIONSBEDINGUNGEN
UND EINIGEN MIT DEN CALCIUMIONEN
INTERFERIERENDEN PHARMAKA
(SYMPATHO- UND PARASYMPATHO-
MIMETIKA BZW. -LYTIKA)

Georg Schad

Disbui. München

1987



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus dem Physiologischen Institut der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Vorstand: Prof. Dr. G. ten Bruggencate

Prof. Dr. E. Gerlach

Prof. Dr. K. Thurau

vorgelegt über das

Institut für Physiologie, Physiologische Chemie und
Ernährungsphysiologie der Tierärztlichen Fakultät
der Universität München

Geschäftsführender Vorstand: Prof. Dr. H. Zucker

Angefertigt unter der Leitung von Prof. Dr. M. Merckenschlager

DIE ELEKTRISCHE SPONTANAKTIVITÄT DER ISOLIERTEN VENA PORTAE
NORMOTONER UND SPONTAN HYPERTENSIVER RATTEN:
EFFEKTE VON INKUBATIONSBEDINGUNGEN UND EINIGEN MIT
DEN CALCIUMIONEN INTERFERIERENDEN PHARMAKA
(SYMPATHO- UND PARASYMPATHOMIMETIKA BZW. -LYTIKA)

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der tiermedizinischen Doktorwürde
der Tierärztlichen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität München

von
Georg S c h a d
aus
Ehingen

München 1986

Gedruckt mit Genehmigung der Tierärztlichen Fakultät
der Universität München

Dekan:	Prof. Dr. H. Zucker
Referent:	Prof. Dr. M. Merckenschlager
Korreferent:	Prof. Dr. K. Tempel
Tag der Promotion:	27. Februar 1987

DISSERTATIONS- UND FOTODRUCK FRANK GmbH
8000 München 2, Gabelsbergerstr. 15, Tel. 288663

1.	VORWORT UND DANKSAGUNGEN	1
2.	INHALT	2
3.	1. Teil: Einleitung in die allgemeine Systematik der Vögel	3
4.	2. Teil: Die Vögel der Welt	4
5.	3. Teil: Die Vögel der Welt (Fortsetzung)	5
6.	4. Teil: Die Vögel der Welt (Fortsetzung)	6
7.	5. Teil: Die Vögel der Welt (Fortsetzung)	7
8.	6. Teil: Die Vögel der Welt (Fortsetzung)	8
9.	7. Teil: Die Vögel der Welt (Fortsetzung)	9
10.	8. Teil: Die Vögel der Welt (Fortsetzung)	10
11.	9. Teil: Die Vögel der Welt (Fortsetzung)	11
12.	10. Teil: Die Vögel der Welt (Fortsetzung)	12
13.	11. Teil: Die Vögel der Welt (Fortsetzung)	13
14.	12. Teil: Die Vögel der Welt (Fortsetzung)	14
15.	13. Teil: Die Vögel der Welt (Fortsetzung)	15
16.	14. Teil: Die Vögel der Welt (Fortsetzung)	16
17.	15. Teil: Die Vögel der Welt (Fortsetzung)	17
18.	16. Teil: Die Vögel der Welt (Fortsetzung)	18
19.	17. Teil: Die Vögel der Welt (Fortsetzung)	19
20.	18. Teil: Die Vögel der Welt (Fortsetzung)	20
21.	19. Teil: Die Vögel der Welt (Fortsetzung)	21
22.	20. Teil: Die Vögel der Welt (Fortsetzung)	22
23.	21. Teil: Die Vögel der Welt (Fortsetzung)	23
24.	22. Teil: Die Vögel der Welt (Fortsetzung)	24
25.	23. Teil: Die Vögel der Welt (Fortsetzung)	25
26.	24. Teil: Die Vögel der Welt (Fortsetzung)	26
27.	25. Teil: Die Vögel der Welt (Fortsetzung)	27
28.	26. Teil: Die Vögel der Welt (Fortsetzung)	28
29.	27. Teil: Die Vögel der Welt (Fortsetzung)	29
30.	28. Teil: Die Vögel der Welt (Fortsetzung)	30
31.	29. Teil: Die Vögel der Welt (Fortsetzung)	31
32.	30. Teil: Die Vögel der Welt (Fortsetzung)	32
33.	31. Teil: Die Vögel der Welt (Fortsetzung)	33
34.	32. Teil: Die Vögel der Welt (Fortsetzung)	34
35.	33. Teil: Die Vögel der Welt (Fortsetzung)	35
36.	34. Teil: Die Vögel der Welt (Fortsetzung)	36
37.	35. Teil: Die Vögel der Welt (Fortsetzung)	37
38.	36. Teil: Die Vögel der Welt (Fortsetzung)	38
39.	37. Teil: Die Vögel der Welt (Fortsetzung)	39
40.	38. Teil: Die Vögel der Welt (Fortsetzung)	40
41.	39. Teil: Die Vögel der Welt (Fortsetzung)	41
42.	40. Teil: Die Vögel der Welt (Fortsetzung)	42
43.	41. Teil: Die Vögel der Welt (Fortsetzung)	43
44.	42. Teil: Die Vögel der Welt (Fortsetzung)	44
45.	43. Teil: Die Vögel der Welt (Fortsetzung)	45
46.	44. Teil: Die Vögel der Welt (Fortsetzung)	46
47.	45. Teil: Die Vögel der Welt (Fortsetzung)	47
48.	46. Teil: Die Vögel der Welt (Fortsetzung)	48
49.	47. Teil: Die Vögel der Welt (Fortsetzung)	49
50.	48. Teil: Die Vögel der Welt (Fortsetzung)	50
51.	49. Teil: Die Vögel der Welt (Fortsetzung)	51
52.	50. Teil: Die Vögel der Welt (Fortsetzung)	52
53.	51. Teil: Die Vögel der Welt (Fortsetzung)	53
54.	52. Teil: Die Vögel der Welt (Fortsetzung)	54
55.	53. Teil: Die Vögel der Welt (Fortsetzung)	55
56.	54. Teil: Die Vögel der Welt (Fortsetzung)	56
57.	55. Teil: Die Vögel der Welt (Fortsetzung)	57
58.	56. Teil: Die Vögel der Welt (Fortsetzung)	58
59.	57. Teil: Die Vögel der Welt (Fortsetzung)	59
60.	58. Teil: Die Vögel der Welt (Fortsetzung)	60
61.	59. Teil: Die Vögel der Welt (Fortsetzung)	61
62.	60. Teil: Die Vögel der Welt (Fortsetzung)	62
63.	61. Teil: Die Vögel der Welt (Fortsetzung)	63
64.	62. Teil: Die Vögel der Welt (Fortsetzung)	64
65.	63. Teil: Die Vögel der Welt (Fortsetzung)	65
66.	64. Teil: Die Vögel der Welt (Fortsetzung)	66
67.	65. Teil: Die Vögel der Welt (Fortsetzung)	67
68.	66. Teil: Die Vögel der Welt (Fortsetzung)	68
69.	67. Teil: Die Vögel der Welt (Fortsetzung)	69
70.	68. Teil: Die Vögel der Welt (Fortsetzung)	70
71.	69. Teil: Die Vögel der Welt (Fortsetzung)	71
72.	70. Teil: Die Vögel der Welt (Fortsetzung)	72
73.	71. Teil: Die Vögel der Welt (Fortsetzung)	73
74.	72. Teil: Die Vögel der Welt (Fortsetzung)	74
75.	73. Teil: Die Vögel der Welt (Fortsetzung)	75
76.	74. Teil: Die Vögel der Welt (Fortsetzung)	76
77.	75. Teil: Die Vögel der Welt (Fortsetzung)	77
78.	76. Teil: Die Vögel der Welt (Fortsetzung)	78
79.	77. Teil: Die Vögel der Welt (Fortsetzung)	79
80.	78. Teil: Die Vögel der Welt (Fortsetzung)	80
81.	79. Teil: Die Vögel der Welt (Fortsetzung)	81
82.	80. Teil: Die Vögel der Welt (Fortsetzung)	82
83.	81. Teil: Die Vögel der Welt (Fortsetzung)	83
84.	82. Teil: Die Vögel der Welt (Fortsetzung)	84
85.	83. Teil: Die Vögel der Welt (Fortsetzung)	85
86.	84. Teil: Die Vögel der Welt (Fortsetzung)	86
87.	85. Teil: Die Vögel der Welt (Fortsetzung)	87
88.	86. Teil: Die Vögel der Welt (Fortsetzung)	88
89.	87. Teil: Die Vögel der Welt (Fortsetzung)	89
90.	88. Teil: Die Vögel der Welt (Fortsetzung)	90
91.	89. Teil: Die Vögel der Welt (Fortsetzung)	91
92.	90. Teil: Die Vögel der Welt (Fortsetzung)	92
93.	91. Teil: Die Vögel der Welt (Fortsetzung)	93
94.	92. Teil: Die Vögel der Welt (Fortsetzung)	94
95.	93. Teil: Die Vögel der Welt (Fortsetzung)	95
96.	94. Teil: Die Vögel der Welt (Fortsetzung)	96
97.	95. Teil: Die Vögel der Welt (Fortsetzung)	97
98.	96. Teil: Die Vögel der Welt (Fortsetzung)	98
99.	97. Teil: Die Vögel der Welt (Fortsetzung)	99
100.	98. Teil: Die Vögel der Welt (Fortsetzung)	100

MEINEN ELTERN

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
1. EINLEITUNG UND ZIELSETZUNG	1
2. LITERATUR	3
2.1. Die Bedeutung der spontan hypertensiven Ratte als Modell für den menschlichen essentiellen Bluthochdruck	3
2.2. Spontanaktivität	4
2.3. Untersuchungsmethoden elektrophysiologischer Eigenschaften	6
2.4. Elektrische Eigenschaften der Gefäßmuskelzellen von normotensiven und spontan hypertensiven Ratten	9
2.4.1 Das Membranpotential	9
2.4.2 Das Aktionspotential	10
2.4.3. Die ionale Basis des Aktionspotentials	11
2.4.4. Langsame Änderungen des Membranpotentials	13
2.5. Die Koppelung zwischen Erregung und Kontraktion und deren Abweichung unter Hypertonie	14
2.6. Innervation	16
2.7. Der Effekt der Temperatur	20
2.8. Die Wirkung der Katecholamine auf die glatte Muskulatur der Gefäße	23
2.9. Die Wirkung der Parasympathomimetika auf die glatte Muskulatur der Blutgefäße	29
3. MATERIAL UND METHODIK	32
3.1. Normotensive und spontan hypertensive Ratten	32
3.2. Präparation	33
3.3. Glasmikroelektroden	35
3.4. Meßanordnung	35
3.5. Organbad	36
3.6. Substanzen	37
3.7. Inkubationsbedingungen	37
3.8. Kriterien für eine erfolgreiche Ableitung	38
3.9. Definition der Meßparameter	38

	Seite
3.10. Auswertung der Meßergebnisse	39
3.11. Darstellung der Ergebnisse	40
4. ERGEBNISSE	42
4.1. Die elektrische Aktivität der isolierten V.portae normotoner und spontan hypertensiver Ratten in isoosmolarer Lösung	42
4.2. Der Einfluß der Inkubationstemperatur auf die Spontanaktivität der isolierten V.portae normotoner und spontan hypertensiver Ratten	47
4.3. Der Einfluß der extrazellulären Calcium-Konzentration auf die elektrische Aktivität der V.portae normotoner und spontan hypertensiver Ratten	51
4.4. Die Wirkung von Noradrenalin auf die elektrische Spontanaktivität der isolierten V.portae normotoner und spontan hypertensiver Ratten	55
4.5. Die Wirkung von Adrenalin auf die elektrische Aktivität der isolierten V.portae normotoner und spontan hypertensiver Ratten	59
4.6. Der Effekt von Phentolamin auf die mit Adrenalin vorbehandelte isolierte Pfortader der Ratte	61
4.7. Die Wirkung von Dopamin auf die isolierte V.portae der normotonen und spontan hypertensiven Ratte und deren Beeinflußbarkeit durch eine nachfolgende Phentolamin-Applikation	63
4.8. Die Wirkung von Adrenalin auf die mit Prazosin vorbehandelte Pfortadermuskulatur normotoner und spontan hypertensiver Ratten	67
4.9. Die Wirkung von Yohimbin auf die isolierte Pfortader normotoner und spontan hypertensiver Ratten sowie deren Beeinflußbarkeit durch Noradrenalin	72
4.10. Die Wirkung von Acetylcholin in verschiedenen Konzentrationen auf die elektrische Spontanaktivität der isolierten Rattenpfortader und deren Verhalten bei darauffolgender Atropin-Zugabe	75

	Seite
4.11. Die Wirkung von Atropin auf die mit Carbachol vorbehandelte V. portae normotoner und spontan hypertensiver Ratten	80
5. DISKUSSION	84
6. ZUSAMMENFASSUNG	99
SUMMARY	102
7. LITERATURVERZEICHNIS	105

ABKÜRZUNGEN

ACh	:	Acetylcholin
Adr	:	Adrenalin
AP	:	Aktionspotential
MP	:	Membranpotential
NA	:	Noradrenalin
RMP	:	Ruhemembranpotential
SHR	:	Spontan Hypertensive Ratten
SR	:	Sarkoplasmatisches Reticulum
WKY	:	Normotensive Wistar Kyoto Ratten
Yoh	:	Yohimbin

1. Einleitung und Zielsetzung

Der primäre Bluthochdruck des Menschen stellt die Medizin vor immer neue Probleme, da seine Grundlagen bis heute nicht ausreichend erforscht werden konnten. Diese multifaktorielle Krankheit, bei der genetische Faktoren eine wichtige Rolle spielen, ist charakterisiert durch ein normales Herzminutenvolumen und einen erhöhten peripheren Widerstand.

Änderungen des Blutdrucks können hervorgerufen werden durch nervale Mechanismen (Baro- und Chemorezeptoren), durch gefäßeigene Mechanismen, durch blutdrucksteigernde hormonelle Mechanismen wie Katecholamine, das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System, Vasopressin, sowie durch blutdrucksenkende Hormone wie Prostaglandine, Bradykinin, Kallikrein. Eine wichtige Rolle spielt die Niere durch die Regulation des Salz- und Wasserhaushaltes.

Lange Zeit wurde nur die arterielle Seite des Kreislaufsystems untersucht. Venöse Gefäße, die während der Hypertonie wie die Arterien adrenergen und strukturellen Veränderungen unterworfen sind, sind sowohl am totalen peripheren Widerstand als auch an der Reduzierung der gesamten venösen Kapazität mit Folge eines linksarteriellen Druckanstieges und sekundärer Erhöhung des Arteriendruckes beteiligt. Die V. portae stellt einen glattmuskulären Gefäßtyp mit spontaner Aktivität dar, wie er auch bei kleinen präkapillaren Sphinkteren und Widerstandsgefäßen zu finden ist.

Das Ziel dieser Arbeit ist es, die elektrophysiologischen Eigenschaften der V. portae normo- und spontan hypertensiver Ratten zu untersuchen. Die Veränderungen im Verhaltensmuster nach Zugabe bestimmter Agentien werden verglichen.

Im einzelnen geht es um folgende Fragestellungen:

- 1) Welches Muster hat die elektrische Spontanaktivität der isolierten Pfortader normo- und spontan hypertensiver Ratten in isoosmolarer KREBS-Lösung?
- 2) Welchen Einfluß hat die Veränderung der extrazellulären Calcium-Konzentration auf die intrazelluläre elektrische Aktivität der V. portae dieser Ratten?



- 3) Wie verhält sich die elektrische Aktivität der V.portae normo- und spontan hypertensiver Ratten bei verschiedenen Inkubationstemperaturen?
- 4) Welche Unterschiede im elektrischen Aktivitätsmuster gibt es bei der Inkubation der Pfortader normo- und spontan hypertensiver Ratten in KREBS-Lösungen mit steigenden Konzentrationen der Katecholamine Adrenalin, Noradrenalin und Dopamin und deren Wirkung nach einer Rezeptorblockade durch Phentolamin, Prazosin oder Yohimbin?
- 5) Wie verhält sich die elektrische Aktivität der V.portae dieser Ratten nach Zugabe der Parasympathomimetika Acetylcholin und Carbachol und wie wirken diese nach vorangegangener Rezeptorblockade durch Atropin?

2. Literatur

2.1. Die Bedeutung der spontan hypertensiven Ratte als Modell für den menschlichen essentiellen Bluthochdruck

Lange Zeit wurde ein tierexperimentelles Modell für die essentielle Hypertonie des Menschen gesucht. An gesunden Tieren wurde experimentell ein Bluthochdruck erzeugt. Die Möglichkeiten hierfür waren:

- die Stenose der A. Renalis,
- die Injektion von Mineralocorticoiden,
- ein Natrium-Überangebot in der Nahrung.

Diese Formen der Hypertonie waren jedoch alle sekundär und somit nicht wirklich mit dem essentiellen Hochdruck des Menschen vergleichbar.

Durch selektive Zucht gelang es verschiedenen Arbeitsgruppen, hypertensive Rattenmodelle zu entwickeln (14, 57, 162, 186). Von all diesen ist das von OKA-MOTO und AOKI 1963 entwickelte spontan hypertensive Rattenmodell das am meisten angewandte (162), und obwohl kein Modell als perfekt angesehen werden kann (147), kommt dieses dem primären Bluthochdruck des Menschen sehr nahe (206).

Folgende Gemeinsamkeiten sprechen für die Verwendbarkeit dieses Tiermodells:

- eine beiden eigene genetische Komponente,
- bis jetzt wurde weder für den primären Bluthochdruck des Menschen, noch für die spontane Hypertonie der Ratte ein spezifischer Entstehungsmechanismus gefunden,
- eine ähnlich verlaufende Entwicklung der Hypertonie: bei beiden steigt der Blutdruck mit zunehmendem Alter,
- die hauptsächlichsten Komplikationen beim primären Hochdruck des Menschen sind:
 - a) Hypertrophie und Dilatation des linken Ventrikels
 - b) Herzschwäche (Herzinsuffizienz)
 - c) Schlaganfall (Herzinfarkt)
 - d) fibrinöse Nekrose der Aorta sowie der Arteriolen
 - e) Nephrosklerose

Diese verschiedenen pathologischen Veränderungen findet man auch bei spontan hypertensiven Ratten. Sie stellen die Haupttodesursache dieser Tiere dar.

- Die hämodynamischen Änderungen bestehen in einem erhöhten peripheren Widerstand, bei normaler Herzauswurfleistung. Dieses Phänomen wird auch in SHR gefunden.
- Salzarme Diäten wie auch Salidiuretika senken den erhöhten Blutdruck des Menschen und der SHR.
- Ebenso senken Antihypertonika den Blutdruck von Mensch und Ratte und setzen die Auftretshäufigkeit der Hauptkomplikationen stark herab (207).

JONES (118) sieht die Hauptschwierigkeit dieses Tiermodells in folgenden Punkten:

1. Die Gefäßmuskulatur ist nicht immer gleich stark am Hochdruckgeschehen beteiligt, da viele verschiedene Ursachen bekannt sind, die sich gegenseitig beeinflussen können.
2. Die meisten Untersuchungen werden unter in vitro-Bedingungen durchgeführt.
3. Es können nur größere Gefäße verwendet werden, wogegen der periphere Widerstand vorwiegend durch die Arteriolen gesteuert wird.
4. Die Arteriolen können bis heute nicht eindeutig dem phasischen oder dem tonischen Gefäßtyp zugeordnet werden.
5. Eine weitere Schwierigkeit ist das Ursache-Wirkungs-Verhältnis der Blutdruckänderungen und der Funktion der glatten Muskulatur. Oft zeigen entsprechende Gefäßabschnitte normo- und spontan hypertensiver Ratten die gleichen funktionellen Eigenschaften.

2.2. Spontanaktivität

Viele glattmuskuläre Organe zeigen in vitro spontane mechanische Aktivität (65, 67, 129, 132, 180, 227). Es gibt zwei Typen von Gefäßmuskulatur:

- den tonischen Typ, dem unter anderem die großen Arterien angehören
- den phasischen Typ, dem neben kleinen mesenterialen Widerstandsgefäßen auch die V. portae zugeordnet wird. Dieser zeichnet sich aus durch eine tonische Grundkomponente, die von phasischen Aktionen überlagert wird.

An den Portalvenen verschiedener Spezies konnte belegt werden, daß diese mechanische Aktivität mit spontaner elektrischer Aktivität der glatten Muskelzelle gekoppelt ist (9, 10, 65, 67, 86).

Die Spontanaktivität ist myogenen Ursprungs. Dies beweisen Studien mit Blockersubstanzen der neuronalen Kontrolle, wie Hexamethonium, Cocain und Tetrodotoxin (81, 85, 104, 188, 202). Auch Adrenorezeptorenblocker wie Phentolamin und cholinerge Blocker wie Atropin können die Spontanaktivität nicht unterdrücken (9, 102, 155), und obwohl die Pfortader im Gegensatz zu den meisten anderen Gefäßen mit einem doppelten Plexus an adrenergen Nervenfasern ausgestattet ist, dem adventitiellen, an der Grenze zwischen Adventitia und Media, und dem medialen Plexus, der sich zwischen der zirkulären und longitudinalen Muskelschicht befindet, hat dies keinen Einfluß auf ihre Spontanaktivität (106).

Nach JOHANSSON und LJUNG (106) hat Lidocain in lokalanaesthetischer Dosierung an der Pfortader der Ratte ebenfalls keinen Einfluß auf die Spontanaktivität. Diese Ergebnisse lassen den Schluß zu, daß die Erregungsausbreitung im glatten Muskelgewebe direkt von Zelle zu Zelle erfolgt (24, 75, 106, 125). Bei sehr hoher Dosierung von Lidocain konnten KÖLLING (128), ERNST (67), SCHWARZ (180) und ZINNHOBLER (227) jedoch auch eine konzentrationsabhängige Hemmung der mechanischen Spontanaktivität der V.portae des Meerschweinchens nachweisen.

STRIJBELT (195) fand an der isolierten V.portae männlicher Wistar Ratten eine Spontanaktivität mit 2,72 Kontraktionen pro Minute. Die Dauer der einzelnen Kontraktionen betrug dabei 5-8 Sec. GREENBERG (87,88) hat die Spontanaktivität der V.portae normotoner und spontan hypertensiver Ratten miteinander verglichen. Er kommt zu dem Ergebnis, daß Pfortaderpräparate von SHR-Ratten eine höhere Frequenz und stärkere Spannungsentwicklung zeigen als die von WKY Ratten. Dies hat auch HARRIS (94) bestätigt. Demgegenüber konnte PEGRAM (1969), die bei ihren Untersuchungen an der V.portae sowohl für normotone als auch für spontan hypertensive Ratten eine durchschnittliche Kontraktionsfrequenz von 2,0 Kontraktionen pro Minute fand, keinen Unterschied feststellen.

REISINGER (173) verglich die Spontanaktivität der isolierten V.portae normotoner Wistar Kyoto Ratten (WKY) mit der spontan hypertensiver (SHR) und stellte dabei folgende Unterschiede fest:

- Während die durchschnittliche Kontraktionsfrequenz bei den Präparaten der WKY-Ratten 1,98 Kontraktionen pro Minute betrug, wurden bei den SHR-Gefäßen durchschnittliche Werte von 1,42 Kontraktionen pro Minute gemessen. Die Kontraktionskraft wies mit $0,94 \text{ N} \cdot 10^{-2}$ bei den normotonen Ratten deutlich geringere Werte auf als bei den spontan hypertensiven mit $1,28 \text{ N} \cdot 10^{-2}$.
- Die Anzahl der Fluktuationen in den einzelnen Kontraktionskomplexen war mit 1,67 bei den WKY deutlich höher als bei den SHR (1,00).
- Andere Parameter wie die Dauer der Kontraktionskomplexe sowie die Zeitdauer bis zum Erreichen der maximalen Kontraktionskraft und die Zeit von hier bis zur vollständigen Relaxation zeigten keinen signifikanten Unterschied zwischen WKY und SHR.

Auch KUHLEN (132) hat die mechanische Spontanaktivität der Vena portae der spontan hypertensiven Ratte mit der der normotensiven Wistar Kyoto Ratte verglichen. Ihre Arbeit konnte die Ergebnisse von REISINGER (173) weitgehend bestätigen.

Das Auftreten der mechanischen Spontanaktivität der isolierten Pfortader weist eine Abhängigkeit von der Inkubationstemperatur auf. HOLMANN (101) konnte an der V. portae des Kaninchens eine Spontanaktivität erst ab einer Temperatur von 28°C beobachten. ERNST (67) dagegen fand bei der Portalvene des Meerschweinchens bereits bei 22°C eine deutlich ausgeprägte Spontanaktivität, was durch Untersuchungen von SCHWARZ am gleichen Präparat bestätigt wurde (180), während GORMANNS (86) schon bei 19°C eine unregelmäßige spontane mechanische Aktivität feststellte. KUHLEN (132) konnte an der Pfortader der normotensiven wie auch der spontan hypertensiven Ratte bereits ab einer Temperatur von 17°C eine regelmäßige mechanische Spontanaktivität nachweisen.

2.3. Untersuchungsmethoden elektrophysiologischer Eigenschaften

Die elektrophysiologischen Eigenschaften glatter Muskelzellen werden mit Hilfe von Elektroden abgeleitet. Dabei unterscheidet man folgende extra- und intrazelluläre Methoden:

- extrazelluläre Wickelelektroden
- extrazelluläre Pressure-Elektroden

- Saccharose-Trennwand-Technik
- intrazelluläre Elektroden

Bei der intrazellulären Methode werden Glasmikroelektroden mit hohem Widerstand und geringem Spitzendurchmesser in die Zelle eingestochen, die Potentiale werden gegen eine Bezugselektrode im Extrazellulärraum gemessen. Diese Methode wurde erstmals von BÜLBRING und HOOTON (33) 1954 an glatten Muskelzellen angewandt. Mit ihr kann man, wenn das Gewebe nur partiell fixiert ist, simultan die mechanische und elektrische Aktivität des Gewebes registrieren (81, 107, 110). GOLENHOFEN und v. LOH (81) sehen folgende Schwierigkeiten in dieser Technik:

- 1) Um eine erfolgreiche Penetration in die Zelle zu erreichen, muß das Gewebe relativ unbeweglich sein.
Durch die Fixierung kann es jedoch zu einer Vordehnung und damit verändertem Ruhemembranpotential kommen.
- 2) Es erfolgt eine Verletzung der Zelle, deren Ausmaß nicht beurteilt werden kann.
- 3) Es ist keine visuelle Überwachung möglich.
- 4) Es kommt zu einem Auftreten von Spitzenpotentialen.

Die technischen Voraussetzungen für einen erfolgreichen Einsatz bei der Messung der elektrischen Aktivität spontan aktiver glatter Muskelpräparate wurden durch KÖLLING (129) wesentlich verbessert.

An die benutzten Mikroelektroden stellt er folgende Anforderungen:

1. Die Elektrodenspitze muß möglichst dünn sein: Wenn die Elektrodenspitze die Zellmembran penetriert, können durch unvermeidliche Verletzungen transmembranäre Leckströme auftreten. Optimale elektrische Ableitungen können nur erhalten werden, wenn der Spitzendurchmesser kleiner als $0,5 \times 10^{-6} \text{ m}$ ist.
2. Der elektrische Widerstand soll zwischen 20 und 40 Megohm liegen: Hochohmige Glaselektroden bergen die Gefahr von Fehlmessungen in sich. An den Spitzen hochohmiger Elektroden tritt ein meist negatives Potential "Tip potential", auf, das bis zu -100 mV betragen kann (RIEMER, 176).
3. Das "Tip potential" soll -5 mV möglichst nicht übersteigen: Elektroden mit hohem "Tip potential" zeigen eine lineare Verfälschung des gemessenen MP (RIEMER, 176).

4. Der Konus der Elektrodenspitze muß möglichst lang sein: Ein langer Konus der Elektrodenspitze vermeidet eine rasche Dislokation aus den mechanisch spontan aktiven Muskelzellen.
5. Die Penetration der Zellmembran soll sehr schnell geschehen: Die abrupte Penetration bietet die Gewähr minimalster Membranverletzungen und damit Vermeidung größerer transmembranaler Leckströme.

Werden diese Anforderungen erfüllt, so ist eine Absolutbestimmung des MP mit seinen langsamen und raschen Änderungen auch über längere Zeiträume (Stunden) möglich und macht die intrazelluläre Meßtechnik der extrazellulären mit all ihren Variationen auch bei der Messung der elektrischen Spontanaktivität kleinerer glattmuskulärer Zellen, wie die der V.portae, weit überlegen (KÖLLING und Mitarbeiter, 128). Dieser Methode bedienten sich auch ERNST (67) und GORMANNS (86) an der V.portae des Meerschweinchens und EDLER (65) an der V.portae der normotensiven und spontan hypertensiven Ratte.

- Die Voltage-Clamp-Technik

Es werden dabei zwei Elektroden in die Zelle eingestochen. Die eine dient zur Messung des Membranpotentials, die andere der Zufuhr von Strom in die Zelle. Durch eine spezielle Meßanordnung wird jedem Strom, der über die Zellmembran fließt, ein entsprechender Klemmstrom entgegengesetzt. Werden diese Klemmströme gemessen, so erhält man ein Bild der transmembranösen Ströme. Diese Methode wurde 1952 am Riesenaxon des Tintenfisches von HODKIN und HUXLEY (100) zum erstenmal angewandt. Sie ist jedoch für die glatte Muskulatur nicht verwertbar, da die Zellen hierfür viel zu klein sind.

2.4. Elektrische Eigenschaften der Gefäßmuskelzellen von normotensiven und spontan hypertensiven Ratten

2.4.1. Das Membranpotential

Die Verteilung verschiedener Ionen ist im Extrazellulärraum anders als im intrazellulären Raum. Die semipermeable Zellmembran verhindert einen Ausgleich dieser unterschiedlichen Ionenkonzentrationen. Wenn diese auf beiden Seiten der Zellmembran bekannt sind, kann man mit Hilfe der Goldman-Gleichung (79) das entstehende Diffusionspotential berechnen.

Messungen der Potentiale auf beiden Seiten der Zellmembran ergeben für nicht erregte Zellen das Ruhemembranpotential (RMP). Als RMP wird das Maximum der mit intrazellulären Elektroden gemessenen Membranpolarisierung bezeichnet (36, 109, 127, 129, 175). Die bisher an verschiedenen Präparaten glatter Muskelzellen gemessenen RMP liegen zwischen -40 und -65 mV (36, 40, 41, 46, 73, 81, 90, 101, 102, 104, 109, 120, 129, 131, 160, 185). Der errechnete Wert des Diffusionspotentials stimmt jedoch meist nicht mit dem gemessenen Wert des RMP überein, da neben der unterschiedlichen Ionenverteilung auch noch ein aktiver Ionentransport an der Aufrechterhaltung des RMP's beteiligt ist (20, 42, 109, 131, 133, 188). WAHLSTRÖM (212) fand dagegen an der Rattenpfortader nur einen Unterschied von 2,7 mV zwischen errechnetem und gemessenem RMP. Er nimmt an, daß elektrogene Pumpen nur einen geringen Einfluß auf das RMP ausüben.

Untersuchungen von HERMSMEYER (98) ergaben, daß sich das Ruhemembranpotential der glatten Muskulatur der Schwanzarterien von normotensiven und hypertensiven Ratten nicht unterscheidet. Er führt dies auf eine verstärkte Wirkung elektrogener Ionenpumpen zurück, da er trotz einer hohen Umsatzrate keine Erhöhung der intrazellulären Na^+ -Konzentration feststellen konnte. Auch FRIEDEMANN (70, 71) hat bei der glatten Muskulatur der Schwanzarterie der SHR zur Aufrechterhaltung des RMP einen erhöhten aktiven Transport von Natrium- und Kalium-Ionen nachgewiesen. Dies bestätigen auch Untersuchungen anderer Autoren (20, 65, 68, 136, 158), die eine veränderte Aktivität der Na-K-Pumpe als mögliche Ursache der Hypertonie betrachten.

EDLER (65) hat erstmalig das Ruhemembranpotential der isolierten V. portae der WKY mit dem der SHR vergleichend untersucht. Dabei fand er folgende

Werte: $-55,7$ mV; SHR: $-50,4$ mV.

Das RMP großer Arterien vom tonischen Typ ist normalerweise stabil, wohingegen das RMP kleiner Arterien und Venen vom phasischen Typ, also auch das der V.portae, charakteristischen Schwankungen unterliegt. Diese äußern sich entweder als langsame Oszillationen (slow waves, Schrittmacherpotentiale, elektronische Potentiale) oder in Form von schnellen Depolarisationen (Aktionspotentiale, Spikes) (65, 67, 86, 104, 128, 129, 133).

2.4.2. Das Aktionspotential

Das Aktionspotential der glatten Muskelzelle ist eine schnelle regenerative Reaktion, die durch eine Repolarisation ausgelöst wird und zu einer Aktivierung des kontraktile Apparates führen kann (36, 102, 110). Es gibt verschiedene Arten von Aktionspotentialen an der glatten Muskelzelle, nämlich Aktionspotentiale vom Spike-Typ, solche vom Plateau-Typ mit langsamem Zeitverlauf oder andere mit noch komplexerem Erscheinungsbild (36, 110). Diese elektrische Reaktion kann sowohl vollständig mit einem "overshoot" - d.h. die Amplitude der Aktionspotentiale übersteigt den Wert des Ruhemembranpotentials - erfolgen, oder sie tritt verkümmert auf (104, 129, 160).

KURIJAMA (133) berichtet von Untersuchungen an der Pfortader des Meerschweinchens, bei denen die Aktionspotentiale eine Amplitude von 60 mV, das Ruhemembranpotential dagegen nur -49 mV aufweisen. Auch KÖLLING (128), ERNST (67) und GORMANNS (86) berichten von Werten dieser Größenordnung.

An der V.portae der normotensiven Ratte fand EDLER (65) eine Amplitude der Aktionspotentiale von $48,6$ mV, während der Wert für die V.Portae der SHR nur $41,5$ mV betrug.

ITO und KURIJAMA (104) beschrieben für die V.portae des Meerschweinchens drei verschiedene Arten von Spikes:

- Spikes vom Schrittmachertyp mit einem Präpotential,
- monophasische Aktionspotentiale,
- Spikes mit einem Höcker in der absteigenden Phase.

Auch GOLENHOFEN und v. LOH (81) sahen diese Variabilität der Spike-Formen. Die Höcker werden einer benachbarten Zelle zugeschrieben.

Die Aktionspotentiale treten als Einzelspikes, in Zweier- oder Dreiergruppen oder als Bursts, unterbrochen von Aktivitätspausen, auf (36, 65, 109, 120).

EDLER (65) fand eine Burstdauer für die Pfortader von WKY-Ratten von 9,5 sec., wogegen die Bursts der Präparate von SHR-Ratten nur eine Dauer von 4,1 sec. aufweisen. Auch die Intervalldauer zwischen den Bursts war mit 13,6 sec. bei den WKY deutlich länger als bei den SHR (7,2 sec.). Die Burstfrequenz betrug bei den WKY 3,5 pro Minute, bei den SHR 8,2 Bursts/Minute.

Die maximale Anstiegsgeschwindigkeit der Aktionspotentiale ist bei den glatten Muskelzellen im Vergleich zur Skelettmuskulatur deutlich geringer. An der V.portae des Meerschweinchens wurden für die Anstiegsgeschwindigkeit Werte von 3,7 V/sec (104), 4,5 V/sec (67), 4,2 V/sec (86) und 4,6 V/sec (133) gemessen. Die Spikes der Portalvene von WKY-Ratten zeigten eine maximale Anstiegsgeschwindigkeit von 5,0 V/sec., wogegen entsprechende Präparate von spontan hypertensiven Ratten nur Werte von 3,9 V/sec. erreichten (65).

Für die Abstiegsgeschwindigkeit fand EDLER (65) Werte von 3,3 V/sec (WKY) bzw. 2,6 V/sec (SHR).

2.4.3. Die ionale Basis des Aktionspotentials

Die Grundlagen der Aktionspotentiale stellen Änderungen der Ionenzusammensetzung im Intra- und Extrazellulärraum dar (136). Neben Natrium- sind auch Calcium-Ionen als Träger des transmembranösen depolarisierenden Einwärtsstromes an der Elektrogenese der Aktionspotentiale glatter Muskelzellen obligatorisch beteiligt (89, 129).

Die Skelettmuskulatur zeigt in Abwesenheit von Natrium-Ionen keine Aktionspotentiale, wogegen bei den meisten glattmuskulären Zellen selbst in Natrium-freiem, Calcium-reichem Milieu Aktionspotentiale auftreten können (102, 129). Auch Tetrodotoxin, ein spezifischer Hemmstoff für das Natrium-System, läßt die Spikeentwicklung der glatten Muskulatur, so auch der V.portae, unbeeinflußt (161). Dagegen ist in Calcium-freiem Milieu ein Sistieren der Spontanaktivität zu beobachten (65, 67, 106). Derselbe Effekt kann auch durch Calcium-Antagonisten erreicht werden (65, 83, 173).

Man spricht heute bei der glatten Muskulatur von einem Calcium-Spike (27,

110, 118, 127, 129, 203, 208) und versteht darunter einen von Calcium-Ionen vermittelten elektrogenen Prozeß, jedoch keine einfache Permeabilitätsänderung der Zellmembran für Calcium-Ionen (85, 89, 136, 203).

Versuche von KEATINGE (125) an der A.carotis dagegen zeigten, daß Aktionspotentiale auch in Calcium- und Magnesium-freien Lösungen auftreten können. Er schließt daraus, daß hier hauptsächlich Natrium den Depolarisationsstrom der Aktionspotentiale trägt. JOHANSSON und SOMLYO (107) sind der Meinung, daß die Aktionspotentiale verschiedener Typen glatter Muskulatur unterschiedliche ionale Grundlagen haben.

BIAMINO (13) wie auch ERNST (67) fanden an spontan aktiven Pfortadern einen Calcium-Mechanismus, da deren Aktionspotentiale in Calcium-freiem Medium gehemmt werden, in Natrium-freiem Milieu jedoch noch längere Zeit eine elektrische Aktivität zeigten. GOLENHOFEN (85) vertritt die Ansicht, daß der Spike selbst ein Calcium-Spike ist, die sekundenrhythmischen Oszillationen jedoch überwiegend eine Natrium-Abhängigkeit aufweisen.

KÖLLING (129) ist der Meinung, daß zwischen Natrium- und Calcium-Ionen eine bestimmte Interaktion besteht: Dementsprechend kann die Entfernung von Natrium-Ionen aus dem EZR eine Steigerung der Permeabilität der Plasmamembran für Calcium-Ionen bewirken, woraus eine Erhöhung des Ca^{++} -Einstroms und der intrazellulären Ca^{++} -Konzentration resultiert. Ebenso wird durch eine Verminderung der intrazellulären Natrium-Ionen-Konzentration eine Freisetzung von Calcium aus intrazellulären Speichern bewirkt, und gleichzeitig sind für die Wiederaufnahme der Calcium-Ionen in diese Speicher intrazelluläre Natrium-Ionen notwendig. Das aus intrazellulären Speichern freigesetzte Calcium erhöht die Ca^{++} -Permeabilität der Zellmembran.

Nach Meinung von JONES (113, 114, 115) und BOHR (20) ist der transmembranöse Kalium-, Chlorid- und Natrium-Fluß in der Gefäßmuskulatur von spontan hypertensiven Ratten stärker ausgebildet, als dies bei den normotonen Kontrollpräparaten der Fall ist. In dieser veränderten Membranpermeabilität sieht er eine mögliche Ursache für den erhöhten Gefäßmuskeltonus spontan hypertensiver Ratten. Auch FRIEDMANN et al. (71) sind der Meinung, daß an der Gefäßmuskulatur der SHR ein verstärkter Na^{+} -Transport, verbunden mit einem erhöhten K^{+} -Austausch, für die Hypertonie verantwortlich ist. JONES (118) ist

der Ansicht, daß noch viele Untersuchungen, vor allem mit der Multi-Elektro-
dentechnik notwendig sind, um die genauen Mechanismen der Aktionspotentia-
le zu ergründen. BOHR (20) ist ebenfalls der Meinung, daß erst wenig über
die Ursachen des Regulationsprozesses bei Hypertonie bekannt ist. Er sieht je-
doch die hauptsächlichen Unterschiede zur Normotonie in einer veränderten
membranstabilisierenden Wirkung von Calcium bei Hypertonikern. Dabei meint
er vorwiegend Calcium, das an der äußeren Oberfläche der Zellmembran ge-
bunden ist und seiner Ansicht nach bei Hypertonie in geringerer Menge vorhan-
den ist als bei Normotonie.

2.4.4. Langsame Änderungen des Membranpotentials

An vielen glattmuskulären Organen können neben den schnellen Membranpoten-
tialänderungen auch langsame Schwankungen auftreten. Diese "slow waves" sind
charakteristisch für die Längsmuskelzellen des Intestinaltraktes (36, 129, 175).
Sie sind myogener Natur, da sie weder durch Tetrodotoxin noch durch Atropin
beeinflussbar sind (81, 195, 216). Man unterscheidet folgende Typen langsamer
Membranpotentialänderungen:

- 1) Die minutenrhythmischen sinusförmigen Fluktuationen:
Sie weisen in der Regel 5-20 mV große Amplituden und eine Frequenz von
 $0,2-2,0 \text{ min}^{-1}$ auf (81, 142, 175, 202).
- 2) Die Schrittmacherpotentiale:
Diese stellen eine langsame lineare Depolarisation dar, die beim Erreichen
eines kritischen Schwellenwertes ein Aktionspotential auslöst (175, 202).
- 3) Das elektrotonische Potential:
Es ist durch spontane Wellen mit einer Dauer von weniger als einer Sekun-
de gekennzeichnet (202).

GOLENHOFEN und v. LOH (81) wie auch ERNST (67) und GORMANN (86)
beschreiben für die Pfortader des Meerschweinchens eine Überlagerung folgen-
der langsamer Potentialänderungen:

- 1) Sekundenrhythmus
- 2) basaler organspezifischer Rhythmus
- 3) minutenrhythmische Schwankungen
- 4) sekundenrhythmische Schwankungen

Nach RIEMER (175) liegen ihnen, ebenso wie bei den Aktionspotentialen, Ca^{++} -Ströme zugrunde. Die "slow waves" galten als Auslöser der Aktionspotentiale und somit auch der Kontraktion glatter Muskelzellen (24, 36, 108, 187, 202).

2.5. Die Kopplung zwischen Erregung und Kontraktion und deren Abweichung unter Hypertonie

Es besteht kein Zweifel, daß die Verknüpfung von Erregung und Kontraktion durch Calcium-Ionen vermittelt wird (31, 36, 69, 85, 89, 107, 109, 129, 134, 188, 218). Diese werden entweder aus dem Extrazellulärraum in die Zelle eingeschleust, oder aus intrazellulären Speichern freigesetzt. Neben dem sarkoplasmatischen Retikulum, dem wichtigsten intrazellulären Calcium-Speicher, konnte auch in den Mitochondrien, im Nucleolus und in Mikrovesikeln der Oberflächenmembran Calcium nachgewiesen werden (22, 31, 63, 69, 107, 110, 170). Mehrere Mechanismen führen zu einer Erhöhung des intrazellulären Calcium-Ionengehaltes, was zu einer Aktivierung des kontraktiven Aktomyosin-ATPase-Systems führt.

SOMLYO und SOMLYO (187) führten 1968 den Begriff der pharmakomechanischen Kopplung ein. Ebenso wie viele andere Autoren verstanden sie darunter Mechanismen, die den Gehalt an freien intrazellulären Calcium-Ionen erhöhen, ohne daß dies mit einer Änderung des Membranpotentials einherging (43, 69, 146). Dies geschieht entweder durch die Freisetzung von intrazellulär gebundenem Calcium oder dadurch, daß extrazelluläres Calcium durch rezeptorabhängige Kanäle einströmt, wenn die Rezeptoren durch entsprechende Stoffe besetzt sind. CASTEELS und DROGMANN (40, 46) vermuten, daß diese rezeptorabhängigen Calcium-Kanäle am Übergang der Plasmamembran zum SR lokalisiert sind.

Die elektro-mechanische Kopplung bedient sich potentialabhängiger Membrankanäle (22, 23, 31, 109, 129). Nach Ansicht von KURIJAMA (136) reicht der durch die Aktionspotentiale vermittelte Calcium-Einstrom aus, eine Kontraktion auszulösen. Andere Autoren gehen davon aus, daß der Einstrom von Calcium alleine nicht in der Lage ist, den kontraktiven Apparat zu aktivieren (66, 69, 145). ENDO et al. (66) vermuten, daß der Calcium-Einstrom während des Aktionspotentials als Auslöser für eine Freisetzung von Calcium aus intrazellulären Speichern dient. Wenn die intrazelluläre Calcium-Konzentration im mikromolaren Bereich liegt, wird es an Calmodulin, einem ubiquitär vorkommenden Calcium-

bindenden Protein, gekoppelt. An diesen Komplex wird noch die Myosinkinase gebunden. Dieser aktive Calcium-Calmodulin-Kinase-Komplex phosphoryliert die Myosinköpfe, die dadurch mit dem Aktin in zyklische Wechselwirkung treten können. Dadurch kommt es zur Kraftentwicklung (154).

Um die Relaxation einer Muskelzelle zu ermöglichen, muß es Mechanismen geben, die Calcium-Ionen entweder aus der Zelle ausschleusen oder eine Aufnahme in intrazelluläre Speicher bewirken (136). JOHANNSSON (109) sieht dies in einem Austausch von Calcium gegen Natrium, wobei für die Ausschleusung von einem Calcium-Ion drei Natrium-Ionen im Extrazellulärraum nötig wären. Die Calcium-Ionen werden erst ins sarkoplasmatische Retikulum aufgenommen, um eine schnelle Relaxation zu ermöglichen. Dieser Einstrom wird durch c-AMP gesteuert. V.BREEMEN (30) postuliert eine ATP-abhängige Calcium-Pumpe, wogegen BLAUSTEIN (16, 17, 18) und KÖLLING (129) einen Austausch von Calcium gegen Natrium für wahrscheinlicher halten, bei dem der Natrium-Einstrom die Energie für die Ausschleusung des Calciums liefert. Nach Ansicht von CASTEELS (43) hat bei der Gefäßmuskulatur die ATP-abhängige Calcium-Pumpe Vorrang vor dem Natrium-Calcium-Austausch-Mechanismus.

Die Relaxation kann ebenso wie die Kontraktion über elektromechanische, wie auch pharmakomechanische Kopplung ablaufen. Sie erfolgt im glatten Muskel nicht einfach durch Beendigung der Kontraktionsvorgänge, sondern erst muß noch das Myosin durch die Myosin-Phosphatase, deren Aktivität unabhängig von der intrazellulären Calcium-Konzentration ist, dephosphoryliert werden. Im aktiven glatten Muskel ist jedoch die Kinaseaktivität sehr viel höher als die Phosphataseaktivität, so daß immer phosphoryliertes Myosin vorliegt. Erst wenn durch Absinken der Calcium-Konzentration die Kinase gehemmt wird, kann sich die Phosphataseaktivität manifestieren: das Myosin wird dephosphoryliert. Dephosphoryliertes Myosin kann mit Aktin nicht in Wechselwirkung treten, der Muskel erschlafft (154).

PEGRAM (169) untersuchte die Empfindlichkeit der V.portae von SHR- und WKY-Ratten bei verschiedenen Calcium-Ionenkonzentrationen. Sie fand, daß bei niedrigen Calcium-Konzentrationen die Reaktion beider Stämme gleichermaßen abgeschwächt ist, jedoch war die Kontraktionsantwort auf einzelne Noradrenalinegaben bei subnormaler Calcium-Konzentration bei der V.portae spontan hypertensiver Ratten länger andauernd als bei den WKY-Präparaten. Sie schließt

daraus, daß die Erregungs-Kontraktions-Kopplung der Pfortader von SHR-Ratten weniger stark von der extrazellulären Calcium-Konzentration abhängt. Gleichzeitig führt eine verstärkte Erregungs-Kontraktions-Kopplung zu einer vermehrten vaskulären Reaktion sowie einer Strukturveränderung der Gefäßmuskulatur.

Einige Autoren stellten fest, daß venöse Gefäße spontan hypertensiver Ratten empfindlicher auf Veränderungen des extrazellulären Calcium-Gehaltes reagierten als es bei WKY-Ratten der Fall ist (159, 164, 165, 169), wogegen Arterien von SHR-Ratten eine geringere Calcium-Sensitivität aufwiesen (122).

Aorten spontan hypertensiver Ratten zeigen nach Calcium-Entzug aus dem extrazellulären Medium im Vergleich zu den normotonen Kontrollpräparaten nach kürzerer Zeit ein Sistieren der Kalium-induzierten Kontraktion (112, 173). Diese Unterschiede in der Gefäßreaktion zwischen normotonen und hypertensiven Ratten werden durch einen veränderten Exzitations-Kontraktions-Mechanismus bei SHR-Ratten begründet (189). Andere Autoren (118, 138) stellten fest, daß die in den Kontraktionsprozeß einbezogenen Calcium-Ionen bei hypertensiven Tieren länger in der glatten Gefäßmuskulatur verweilen. Der Grund hierfür liegt in der bei SHR-Gefäßen reduzierten ATP-abhängigen Calcium-Aufnahme in den Intrazellulärraum.

Bei erhöhter Na^+ -Konzentration im EZR kommt es, bedingt durch den Natrium-Calcium-Austauschmechanismus, zu einem verstärkten Transport von Calcium in die Gefäßmuskulatur, was wiederum in einer verstärkten Kontraktion und Reaktivität bei Hypertonie resultiert (18).

2.6. Innervation

Die autonome neuromuskuläre Verbindung der Gefäßmuskulatur unterscheidet sich wesentlich von der neuromuskulären Übertragung im Skelettmuskel. Der Effektor beim Gefäß ist ein Muskelbündel, dessen einzelne Muskelzellen durch Übergänge mit niedrigem Widerstand verbunden sind. Diese erlauben eine schnelle Ausbreitung der Erregung im gesamten Muskelbündel. Der Abstand zwischen den einzelnen Zellen beträgt durchschnittlich 80 nm bei den Arteriolen und kleinen Venen und bis zu 2000 nm bei den großen Arterien. Die Innervation beschränkt sich auf die adventitielle Seite der Media (11, 38).

An den Synapsen können exzitatorische postsynaptische Potentiale registriert werden. Diese weisen eine Abhängigkeit von den extrazellulären Calcium- und Natrium-Ionen auf und lösen an der Effektozelle eine Kontraktion aus (38, 225). Durch asynchrone Nervenaktivität werden nacheinander verschiedene Muskelbündel, die von unterschiedlichen Nerven versorgt werden, kurzfristig hohen Transmitterkonzentrationen ausgesetzt. Die dadurch bedingte Depolarisation wird passiv durch die glatte Muskulatur fortgeleitet, wahrscheinlich über "Gap-junctions" (75, 125). Die glatte Muskulatur stellt das Erfolgsorgan sympathischer wie auch parasympathischer Nerven dar. Diese können sich gegenseitig beeinflussen (39).

a) Das parasympathische System:

Der Überträgerstoff im parasympathischen System ist Acetylcholin. Es wird in den Neuronen und in peripheren neuronalen Axonen synthetisiert, in Vesikeln gespeichert und bei Erregung freigesetzt (38, 39). Nach seiner Interaktion mit dem postsynaptischen Rezeptor wird es dort durch die Acetylcholinesterase hydrolysiert zu Cholin- und Essigsäure. Das Cholin wird von der präsynaptischen Nervenendigung aktiv aufgenommen. Neben Acetylcholin wird aus den präsynaptischen Nervenendigungen auch ATP freigesetzt.

An der glatten Muskulatur gibt es nur muskarinartige Rezeptoren, die an der Oberfläche der Zellmembran lokalisiert sind und durch Atropin geblockt werden können (21, 22, 23, 150).

FURCHGOTT (74) ist der Ansicht, daß dieser muskarinartige Rezeptor im Endothel lokalisiert ist, von wo aus die Erregung an die glatte Muskelzelle weitergeleitet wird.

Acetylcholin gilt auch als präganglionärer Überträgerstoff im Sympathischen System und kann so die Aktivität sympathischer Nerven hemmen.

b) Das sympathische System:

Das sympathische System verfügt über zwei Überträgerstoffe, Acetylcholin, das präganglionär angreift, und Noradrenalin, das postganglionär direkt an der glatten Muskelzelle wirkt. Noradrenalin ist in granulären Vesikeln der terminalen Axone gespeichert und wird während der Erregung in einer Konzentration von ca. 4×10^{-4}

$\text{mol} \cdot \text{l}^{-1}$ freigesetzt (125). In den meisten Gefäßen verbindet sich das von adrenergen Nervenendigungen freigesetzte Noradrenalin mit α -adrenergen Rezeptoren auf der Zellmembran der Gefäßmuskelzelle und löst eine Kontraktion aus.

Nach seiner Aktion an der glatten Muskelzelle wird es wieder in die Vesikel der Nervenendigungen aufgenommen oder durch die Monoaminoxidase abgebaut (38). Zusammen mit Noradrenalin wird auch ATP freigesetzt. Die Nervenendigungen beschränken sich auf die adventitielle Seite der Media. Diese Anordnung spricht für eine doppelte Kontrolle der Gefäßmuskulatur durch adrenerge Nerven wie auch durch zirkulierende Katecholamine (34, 38, 225).

Gleichmaßen wie Noradrenalin ist auch Adrenalin in der Lage, zwei entgegengesetzte Aktionen zu erzeugen. Die Stimulation von α -Rezeptoren bewirkt an der Gefäßmuskulatur eine Kontraktion, die Erregung von β -Rezeptoren führt zu einer Gefäßdilatation. Da in den meisten Gefäßen beide Arten von Rezeptoren zu finden sind, stellt die Antwort der Effektorzelle die Summe dieser beiden Aktionen dar (4, 11, 12, 34, 102, 125, 149, 190, 210, 220).

Eine Blockade der α -Rezeptoren, z.B. durch Phentolamin, bewirkt eine Hemmung der durch Noradrenalin erzeugten Kontraktion der Gefäße. Sehr hohe Konzentrationen von Noradrenalin können diese Hemmung aufheben, was für einen kompetitiven Hemmechanismus des Phentolamins spricht (12, 132, 180).

Aufgrund unterschiedlicher Wirkungsmechanismen sowie verschiedener Affinitäten zu spezifischen Agonisten und Antagonisten werden die α -Rezeptoren noch einmal in α_1 - und α_2 -Rezeptoren differenziert. Daneben wird noch, abhängig von ihrer Lokalisierung, zwischen präsynaptischen und postsynaptischen α -Rezeptoren unterschieden. Präsynaptische Rezeptoren befinden sich in den sympathischen Nervenendigungen, während die postsynaptischen Rezeptoren im Erfolgsorgan, z.B. den Blutgefäßen, lokalisiert sind (229). Die präsynaptischen α -Rezeptoren sind ausschließlich vom α_2 -Subtyp, während postsynaptisch α_1 - wie auch α_2 -Adrenorezeptoren vorkommen. Die Stimulation präsynaptischer α_2 -Rezeptoren reduziert die Freisetzung von endogenem Noradrenalin (negative Feedback-Wirkung), wogegen die Stimulation der postsynaptischen α_1 - und α_2 -Rezeptoren durch die entsprechenden Agonisten eine Vasokonstriktion hervorruft. An der Kontraktion der peripheren Widerstandsgefäße sind also vorwiegend postsynaptische α_1 - und α_2 -Rezeptoren beteiligt, die durch Noradrenalin und Adre-

nalin stimuliert werden. Es scheint, daß die postsynaptischen α_2 -Rezeptoren unabhängig von der adrenergen Gefäßinnervation, d.h. extrasynaptisch lokalisiert sind und deshalb als hormonelle Rezeptoren angesehen werden können, die eher auf hormonalem Weg durch Katecholamine stimuliert werden als durch präsynaptisch freigesetztes Noradrenalin (229).

Bezüglich ihrer Wirkung auf Calcium-Ionen liegen für α -Rezeptoren folgende Ergebnisse vor: Die Erregung von α_1 -Rezeptoren, die durch Prazosin gehemmt werden kann, erhöht die intrazelluläre Calcium-Konzentration durch Calcium-Einstrom aus dem EZR (20, 152, 191). Die Erregung von α_2 -Rezeptoren bewirkt eine Freisetzung von Calcium aus intrazellulären Speichern, welche durch Yohimbin, einen spezifischen α_2 -Blocker, antagonisiert werden kann (228).

Die Aktivierung von β -Rezeptoren führt an der glatten Muskelzelle im allgemeinen zu einer Relaxation. Diese beruht auf einer verstärkten Aktivität der Adenylcyclase, die wiederum eine Erhöhung der cyclo-AMP-Konzentration zur Folge hat (93, 171, 204, 217). Die Adenylcyclase stellt den β -Rezeptor dar oder steht ihm zumindest sehr nahe (3, 4, 175, 204, 205). Die Stimulation der β -Rezeptoren an der V. portae des Meerschweinchens führt zu einer Relaxation, die aus zwei Komponenten besteht:

- 1) Unterdrückung von slow-waves und damit verbunden das Ausbleiben von Aktionspotentialen und Spontanaktivität.
- 2) Abschwächung der Kontraktionskraft.

Diese Effekte können mit einer Hyperpolarisation der Zellmembran gekoppelt sein (34, 125).

BRANCO (28) sieht diese Relaxation in einer positiven Feed-back-Wirkung der präsynaptischen β -Erregung auf die Noradrenalin-Freisetzung begründet. DAHLÖF (58) unterstützt diese Möglichkeit der präsynaptischen β -Rezeptorenwirkung.

Einige Gefäße spontan hypertensiver Ratten reagieren auf α - bzw. β -adrenerge Stimulation qualitativ und quantitativ anders als solche von normotensiven Tieren. So reagieren α -adrenerge Rezeptoren im Gehirn von SHR empfindlicher als die von WKY, wogegen die Sensibilität der α -Rezeptoren in den Vasa deferentia beider Rattenstämme gleich ist (224). Die V. jugularis von SHR kontrahiert sich nach Noradrenalin-Applikation, während sich das gleiche Gefäß bei WKY-

Ratten dilatiert. WEBB (216) erklärt dieses Phänomen mit einer selektiven Stimulation von α -Rezeptoren bei SHR. Dagegen vertritt PEGRAM (169) die Auffassung, daß der Prozeß α -adrenerger Erregung bei der V.portae von SHR und WKY gleich ist.

Die Stimulation postsynaptischer α -Rezeptoren ist Natrium-abhängig. Natrium verringert die Affinität zentraler α -Rezeptoren für natürliche Agonisten und kann dadurch zur Blutdruckerhöhung führen (130).

Eine andere Theorie über die Ursache der Hypertonie ist folgende: Die SHR reagieren empfindlicher auf α_2 -Rezeptoren-Hemmung. Das bedeutet, daß abweichende präsynaptische Feed-back-Mechanismen den Bluthochdruck verursachen (59). JONES (111) sieht wiederum die Änderungen im Ionentransport an der glatten Gefäßmuskulatur von SHR durch veränderte sympathische Kontrollsysteme bedingt. Dagegen findet SCHÖNIG (178) keine Anhaltspunkte für eine verstärkte Beteiligung des sympathischen Nervensystems bei der Entwicklung der Hypertonie in SHR.

Die Relaxation der Blutgefäße von SHR ist nach β -adrenerger Stimulation durch Isoproterenol nach Ansicht einiger Autoren (51, 182, 204) schwächer. Andere Autoren sind jedoch zu gegenteiligen Ergebnissen gekommen (55, 62, 194).

TOAL (201) glaubt, daß bei erwachsenen SHR die gefäßdilatierende Wirkung einer β -adrenergen Stimulation nur deshalb schwächer ausgeprägt ist, weil die kontrahierende Wirkung der Katecholamine im Vergleich zu den WKY deutlich stärker ist.

2.7. Der Effekt der Temperatur

Die metabolischen Prozesse der Zelle werden durch die Temperatur beeinflusst: Erwärmung führt zu einem erhöhten Calcium-Metabolismus, Abkühlung bewirkt das Gegenteil. Der Calcium-Einstrom in die Zelle, der zum überwiegenden Teil als passiver Diffusionsprozeß entlang eines Konzentrationsgradienten abläuft, unterliegt keiner direkten Steuerung durch die Temperatur. Indirekt führt jedoch eine temperaturbedingte Änderung der Membranpermeabilität zu einer Beeinflussung des passiven Diffusionsgeschehens (118). Die Calcium-Freisetzung aus intrazellulären Speichern sowie die Calcium-Ausschleusung aus der Zelle gegen einen hohen Konzentrationsgradienten stellen hingegen einen energieverbrauchenden Prozeß dar, der in hohem Maße temperaturabhängig ist (192, 215).

Auf Temperaturerhöhung reagieren Portalvenen verschiedener Spezies mit einer Steigerung der Spontanaktivität. Abkühlung bewirkt den gegenteiligen Effekt und führt ab einer kritischen Temperatur zum Sistieren der elektrischen und mechanischen Spontanaktivität (25, 67, 72, 86, 101, 129, 132, 180, 208, 209, 221). Die kritische Temperatur für die V.portae des Kaninchens liegt nach Untersuchungen von HOLMAN (101) bei 28° C, die Werte für die Taenia coli des Meerschweinchens betragen 17,8° C (175) bzw. 15° C (80).

Einige Autoren (67, 86, 133) untersuchten das elektrophysiologische Verhalten der V.portae des Meerschweinchens. Bei verschiedenen Temperaturen fanden sie folgende Werte für das RMP und die Aktionspotentiale:

Temperatur	Ruhemembranpotential (mV)			Aktionspotential (mV)	
	KURIYAMA	ERNST	GORMANNNS	ERNST	GORMANNNS
5° C	- 31,2				
19° C	- 33,4		- 43,8		27,8
22° C		- 53,0		52,5	
25° C	- 41,2	- 58,0	- 48,0	57,5	21,0
28° C			- 55,0		49,4
30° C		- 61,0		62,0	
35° C	- 50,4				
37° C	- 68,9	- 63,6	- 58,8	66,5	47,0
40° C	- 43,1		- 50,2		45,8
45° C			- 29,5		25,7

Mit steigender Temperatur erhöht sich das Ruhemembranpotential wie auch der Wert der Aktionspotentiale, die bei 37° C ihr Maximum erreichen. Temperaturen über 40° C bewirken ihrerseits ein Absinken des Membranpotentials wie auch der Amplituden der Aktionspotentiale. Gleichzeitig kommt es zum Sistieren der mechanischen Aktivität. Dieses Verhalten ist auf eine irreversible Schädigung der Bindungsstellen für vasoaktive Substanzen und auf die Inaktivierung einiger Enzyme zurückzuführen.

KAIMAN und SHIBATA (119) verglichen die Reaktion der V.portae von Kaninchen, Ratte und Meerschweinchen nach 5tägiger Kühlung bei 2° C. Danach zeigten alle Gefäße einen erhöhten Calcium-Einstrom in die glatte Muskelzelle.

Sie sind der Meinung, daß die Kühlung am Sarkolemm eine erhöhte Permeabilität bewirkt.

Die Empfindlichkeit gegenüber Noradrenalin war unterschiedlich. So reagierten die Pfortaderpräparate des Kaninchens empfindlicher, die der Ratte weniger empfindlich und die des Meerschweinchens zeigten keine Änderung in der Kontraktionsantwort auf Noradrenalin.

Neben diesen Ergebnissen an Pfortadern verschiedener Spezies sei noch auf Untersuchungen an einigen anderen glattmuskulären Organen hingewiesen: Die Aorta der Ratte zeigt beim Abkühlen von 37° C auf 15° C eine Abschwächung des Basaltonus um jeweils $20 \text{ dyn}^\circ \text{C}^{-1}$ (168). Die tonische Spannung kontrahierter Spiralstreifen der A. coronaria des Schweines fällt ebenfalls bei Abkühlung des Gewebes von 37° C auf 27° C um ein Drittel ihres Ausgangswertes (172).

KEATINGE (124) fand, daß die elektrische wie auch mechanische Aktivität der A. carotis des Schafes bei einer Temperatur unter 12° C vollständig sistiert. WEBB und BOHR (215) erkannten, daß die Kontraktionen der Schwanzarterie der Ratte in Kalium-freiem Milieu bei einer Abkühlung auf 20° C zum Erliegen kommen. Sie schließen aus ihren Beobachtungen, daß die Noradrenalin-Freisetzung aus Nervenendigungen temperaturabhängig ist. Im Gegensatz dazu steigt die Spannung der glatten Muskulatur des Vas deferens des Meerschweinchens bei Abkühlung von 35° C auf 20° C. SUANO (192) führt dies auf eine herabgesetzte Calcium-Ausschleusung aus der glatten Muskelzelle gegen einen hohen Konzentrationsgradienten zurück.

Bei einer Temperaturerhöhung von 37° C auf 40° C fand SOUKRADA (193) bei seinen Untersuchungen an der glatten Muskulatur der Trachea von Rindern und Meerschweinchen eine Membranhyperpolarisation um 10 mV.

KÖLLING (129) untersuchte die mechanische Spontanaktivität der isolierten Taenia coli des Meerschweinchens bei verschiedenen Inkubationstemperaturen. Er stellte bei sinkender Temperatur eine deutliche Hemmung der normalerweise der tonischen Komponente überlagerten phasischen Aktivität fest.

2.8. Die Wirkung der Katecholamine auf die glatte Muskulatur der Gefäße

Zur Wirkung der Sympathomimetika auf die glatte Gefäßmuskulatur liegen unterschiedliche Ergebnisse vor. So können die Katecholamine in Abhängigkeit von ihrer Konzentration sowie des jeweiligen Gefäßtyps sowohl eine Vasokonstriktion als auch eine Vasodilatation hervorrufen (4, 11). Am Kaninchenohr (99), an der Aorta und A.pulmonalis des Kaninchens (41), sowie an der A.carotis des Schafes (124) und Vena portae verschiedener Spezies (37, 86, 132, 180, 188, 190) erzeugt Noradrenalin eine Kontraktion.

Nach Untersuchungen von DROGMANN (64) hat Noradrenalin in einer Konzentration von $10^{-6} \text{ mol} \cdot \text{l}^{-1}$ keinen Einfluß auf das Aktivitätsverhalten der A.auricularis des Kaninchens. Höhere Konzentrationen von Noradrenalin lösen jedoch an derselben eine Kontraktion aus, die sich in eine phasische und eine tonische Komponente untergliedert, und selbst bei hohen Noradrenalin-Konzentrationen nicht mit einer Änderung des Membranpotentials einhergeht.

CASTEELS (42, 43, 46) sieht bei einer Noradrenalin-Konzentration bis $10^{-7} \text{ mol} \cdot \text{l}^{-1}$ auch an der A.pulmonalis des Kaninchens eine Spannungsinduktion, die nicht mit einer Membrandepolarisation einhergeht. Bei höheren Konzentrationen depolarisiert sich die Zellmembran dosisabhängig und es erfolgt eine Kontraktion. In einer Konzentration von 10^{-7} bis $3 \times 10^{-7} \text{ mol} \cdot \text{l}^{-1}$ reduziert Noradrenalin das Membranpotential der A.pulmonalis des Kaninchens von -59 mV auf -45 mV. Eine Erhöhung der Noradrenalin-Konzentration bis auf $10^{-4} \text{ mol} \cdot \text{l}^{-1}$ bewirkt keine weitere Reduzierung des Membranpotentials.

CASTEELS (40) und DROGMANN (64) vertreten nach ihren Untersuchungen an der A.auricularis des Kaninchens die Auffassung, daß die Änderung des Membranpotentials auf einer Erhöhung der Membranpermeabilität für Kalium- und Chlorid-Ionen beruht, die sich in einem verstärkten Auswärtsstrom dieser beiden Ionen und damit verbundener Depolarisation der Zellmembran äußert.

An der Vena portae des Kaninchens erhöht Noradrenalin die Frequenz der mechanischen Kontraktionen, verstärkt die elektrische Aktivität durch Steigerung der Spikefrequenz sowie der Anzahl der Spikes pro Burst und führt zu einer Dauerspikeaktivität, die von einer Depolarisation überlagert wird (105, 184). Höhere Konzentrationen von Noradrenalin unterdrücken die Spikeaktivität und

führen zu einer Dauerdepolarisation, verbunden mit einer Dauerkontraktion. Dieser direkte Effekt von Noradrenalin auf die glatte Muskelzelle läßt sich durch Tetrodotoxin nicht beeinflussen (101). Qualitativ übereinstimmende Wirkungen von Noradrenalin konnten auch für die Pfortader des Meerschweinchens und der Ratte nachgewiesen werden (34, 73, 85, 142, 184, 195). Nach KREYE (131) reduziert Noradrenalin in einer Konzentration von $6 \times 10^{-6} \text{ mol} \cdot \text{l}^{-1}$ das Ruhemembranpotential der V. portae der Ratte von -45 mV auf -25 mV. Das RMP der Kaninchenpfortader wird durch Noradrenalin von -40 mV auf -23 mV depolarisiert (189).

Die Wirkung von Adrenalin auf die Pfortader (72, 124, 195) sowie auf die V. mes. sup. des Meerschweinchens entspricht mit einigen quantitativen Abweichungen der des Noradrenalins (146, 160). Der eigentliche Wirkungsmechanismus der Katecholamine wird auf eine Erhöhung der intrazellulären Calcium-Konzentration zurückgeführt, die auf einem Einstrom von Ca^{++} aus dem Extrazellulärraum beruht oder durch Freisetzung von intrazellulär gebundenem Calcium geschieht (29, 4, 42, 44, 45, 46, 54, 61, 64, 78, 79, 103, 125, 188, 211, 223). CASTEELS (46) ist der Auffassung, daß Noradrenalin aus den der Zellmembran nahe gelegenen Speichern Calcium-Ionen freisetzt. Bei Entleerung dieser Speicher kommt es zu einem schnellen Einstrom von Calcium aus dem Extrazellulärraum in diese Speicher und von hier aus weiter in das Sarkoplasma. Nach Untersuchungen von CHAUVIN (49) bewirkt Noradrenalin in einer Konzentration von $10^{-5} \text{ mol} \cdot \text{l}^{-1}$ zusätzlich eine Freisetzung von Calcium aus intrazellulären Speichern, die sie bei einer Noradrenalin-Konzentration von $10^{-8} \text{ mol} \cdot \text{l}^{-1}$ noch nicht feststellen konnte. CASTEELS (43) bestätigt diese Untersuchung. Er gibt die Schwellenkonzentration, ab der eine Freisetzung von Calcium aus intrazellulären Speichern erfolgt, jedoch bereits mit $2,5 \times 10^{-7} \text{ mol} \cdot \text{l}^{-1}$ an. SAIDA (177) sieht an der Gefäßmuskulatur eine Abhängigkeit der Noradrenalin-sensitiven Calcium-Speicher vom sarkoplasmatischen Retikulum. Unter physiologischen Bedingungen induziert das aus Noradrenalin-sensitiven Speichern freigesetzte Calcium eine weitere Calcium-Freisetzung aus dem SR.

Eine Reihe von Untersuchungen beschäftigte sich mit der Fragestellung, ob Unterschiede im Reaktionsverhalten glatter Gefäßmuskulatur von normotonen und spontan hypertensiven Ratten auf eine Katecholamineinwirkung festgestellt werden können. Die Ergebnisse sind sehr unterschiedlich. So reagierten in einem

Teil der Untersuchungen die Aorta (222), die A.coccygica (91, 216), die A.mesenterica (49, 156) und die A.femoralis (157) der SHR auf Noradrenalin-Applikation wie Gefäße normotoner Tiere. In einem anderen Teil war die durch Noradrenalin hervorgerufene Kontraktionsantwort der A.iliaca (196, 222) der A.carotis (197), der Aorta (122, 194) sowie der A.mesenterica (181) spontan hypertensiver Ratten schwächer ausgeprägt. Bei einem dritten Teil der Untersuchungen reagierten die A.coccygica (96, 97), die A.mesenterica (90) und die A.caudalis (98, 216) der SHR empfindlicher auf Noradrenalin-Zugabe als die Gefäße der WKY. Die Vielfalt der Ergebnisse zeigt, daß gleiche Gefäßabschnitte unterschiedlich reagieren können.

Über das Verhalten der V.portae normotoner und spontan hypertensiver Ratten bezüglich ihrer Noradrenalin-Empfindlichkeit liegen folgende Ergebnisse vor: Der Schwellenwert der V.portae spontan hypertensiver Ratten für die Reaktion auf Katecholamine entspricht dem normotoner Kontrollpräparate (87, 88, 169).

Dagegen sieht SUTTER (196) bei spontan hypertensiven Präparaten eine höhere Noradrenalin-Sensitivität.

LAHER (139) wiederum sieht keinen signifikanten Unterschied im Reaktionsverhalten der V.portae von SHR- und WKY-Ratten auf die halbmaximale effektive Noradrenalin-Dosis (ED_{50}).

Die Pfortader spontan hypertensiver Ratten entwickelt nach Noradrenalin-Applikation eine stärkere Kontraktionsantwort (164, 186). Die Noradrenalin-Aufnahme in bestimmte Zellfraktionen der glatten Muskelzelle ist bei den Pfortaderpräparaten der SHR-Ratten geringer (174). Die V.portae spontan hypertensiver Ratten reagiert nach Noradrenalin-induzierter Kontraktion empfindlicher auf Schwankungen im extrazellulären Calcium-Gehalt (159). Dies bedeutet, daß bei niedriger Calcium-Konzentration die Abschwächung der Kontraktionskraft bei der V.portae der SHR stärker ausgeprägt ist. Bei subnormalen Calcium-Konzentrationen im Extrazellulärraum weist die V.portae spontan hypertensiver Ratten eine länger anhaltende Kontraktionsantwort auf. PEGRAM schließt daraus, daß die Exzitations-Kontraktions-Kopplung der Pfortader spontan hypertensiver Ratten weniger auf extrazelluläres Calcium angewiesen ist, als dies bei den normotonen Gefäßen der Fall ist (169).

Neben Noradrenalin und Adrenalin hat auch Dopamin einen Einfluß auf die glatte Gefäßmuskulatur. Nach HEAD (95) ist der Dopamin-Gehalt in Mesente-

rialvenen von Ratten 50 mal geringer als der von Noradrenalin, jedoch 3,5 mal höher als der Anteil an Adrenalin. Von den Katecholaminen hat Noradrenalin somit eine dominierende Funktion, der Anteil an Dopamin ist jedoch um einiges höher, als der des Adrenalins.

Auch für Dopamin wurde je nach Gefäßtyp sowohl eine relaxierende als auch eine kontrahierende Wirkung nachgewiesen. So wurde an der V.saphena des Hundes eine durch Dopamin hervorgerufene Relaxation beobachtet. MACEDO (144) führt diesen Effekt auf eine Herabsetzung der intrazellulären Calcium-Konzentration zurück, der hauptsächlich über die Ca^{++} -ATPase, in geringem Umfang auch über einen Na-Ca-Austausch vermittelt wird. Nach HARDER (92) kontrahiert Dopamin die Basilararterie des Kaninchens durch einen membrandepolarisierenden Mechanismus. Der Calcium-Einstrom über spannungsabhängige Kanäle spielt hierbei eine entscheidende Rolle.

Auch an der V.portae bewirkt Dopamin eine Kontraktion (5, 132). Dieser Effekt ist auf eine Freisetzung von Katecholaminen zurückzuführen, da die Dopamin-Wirkung durch Phentolamin antagonisiert werden kann. Dagegen ist der direkte Einfluß von Dopamin auf die glatte Gefäßmuskulatur gering.

KUHLEN (132) untersuchte die Wirkung von Dopamin in steigender Konzentration auf die V.portae der normotensiven und spontan hypertensiven Ratte. An beiden Präparaten stellte sie bis zu einer Konzentration von $10^{-4} \text{ mol} \cdot \text{l}^{-1}$ Dopamin nahezu eine Verdoppelung der Kontraktionskraft fest. Ab einer Konzentration von $3 \times 10^{-3} \text{ mol} \cdot \text{l}^{-1}$ Dopamin wurde nach Auftreten eines initialen Spannungsanstiegs bei beiden Präparaten eine Unterdrückung der phasischen Aktivität beobachtet. Durch Phentolamin konnte die mechanische Spontanaktivität der V.portae der SHR- wie auch der WKY-Ratte reaktiviert werden.

Phentolamin stellt einen α -Adrenorezeptorenblocker dar (37,77,213), der keinen direkten Einfluß auf die Spontanaktivität der V.portae des Kaninchens und der Ratte hat (101, 195). An der Aorta des Kaninchens blockt Phentolamin die tonische Komponente einer durch Noradrenalin hervorgerufenen Kontraktion, nicht jedoch deren phasischen Anteil (213). Ebenso unterdrückt es an der Aorta der Ratte die durch Noradrenalin induzierte Kontraktion (77). Nach vorausgegangener Phentolamin-Einwirkung auf die V.portae des Kaninchens sind sehr hohe Noradrenalin-Konzentrationen erforderlich, um eine Kontraktionsantwort hervorzurufen. Ebenso tritt nach Noradrenalin-Applikation durch Phentol-

amin eine vollständige Hemmung der Spontanaktivität ein, ein Vorgang, der über β -Rezeptoren vermittelt wird, während die α -Rezeptoren durch Phentolamin geblockt sind. Eine hohe Noradrenalin-Dosis kann jedoch Phentolamin von den α -Rezeptoren verdrängen und es tritt wieder eine Kontraktion ein (101).

Nach STRUBELT (195) liegt der Schwellenwert für die Blockade der Noradrenalin-Wirkung bei $10^{-7} \text{ g} \cdot \text{ml}^{-1}$ Phentolamin. In sehr hohen Konzentrationen kann auch ein Eigeneffekt von Phentolamin auf die glatte Gefäßmuskulatur beobachtet werden (76). So kann es z.B. in einer Konzentration von $5 \times 10^{-4} \text{ mol} \cdot \text{l}^{-1}$ die Übertragung der Potentiale an exzitatorischen Synapsen verhindern (37).

An der V.portae von Meerschweinchen (180) wie auch an der V.portae der normotensiven und spontan hypertensiven Ratte (132) bewirkt Phentolamin ab einer Konzentration von $3 \times 10^{-5} \text{ mol} \cdot \text{l}^{-1}$ eine Verminderung der Amplitude und Frequenz der Kontraktionskomplexe.

Das Chinazolinderivat Prazosin hemmt fast ausschließlich postsynaptische α_1 -Rezeptoren (2, 47, 152, 153, 179, 229). Es besitzt kaum Affinität zu präsynaptischen α_2 -Rezeptoren. Somit bleibt die Wirkung von Noradrenalin an seinen präsynaptischen α_2 -Rezeptoren erhalten und die weitere Freisetzung von Noradrenalin wird über diesen negativen Feed-back-Mechanismus gehemmt.

Prazosin senkt in praxi den erhöhten Blutdruck durch Verminderung des peripheren Gefäßwiderstandes und wirkt dabei auch an der venösen Seite des Kreislaufsystems (229). Vergleichende Untersuchungen am Blutdurchfluß des Unterarms von Menschen mit einem essentiellen Bluthochdruck und normotonen Kontrollpersonen haben ergeben, daß die postsynaptische α_1 -Blockade mit Prazosin zu einer deutlich stärkeren Steigerung der Blutzirkulation am Unterarm der Personen mit essentiellem Bluthochdruck führt. Dieses Ergebnis weist auf eine verstärkte postsynaptische α_1 -Rezeptoren vermittelte vasokonstriktorische Komponente bei essentiellem Bluthochdruck des Menschen hin (2).

An der A.renalis des Kaninchens, wie auch an der A.renalis und A.femoralis des Hundes bewirkt Prazosin eine Rechtsverschiebung der Dosis-Wirkungs-Kurve für Noradrenalin (152, 179). Ebenso wird die Dosis-Wirkungs-Kurve für Noradrenalin an der V.saphena und an der V. femoralis des Hundes durch Prazosin nach rechts verschoben, jedoch in einer für einen kompetitiven Mechanismus unspezifischen Weise, was COHEN (51) auch an isolierten Venen von Ratten

nachgewiesen hat. Diese Abweichung von einem kompetitiven Hemmechanismus kann vorkommen, wenn Noradrenalin, das bekanntlich an α_1 - wie auch an α_2 -Rezeptoren wirkt, mit einem kompetitiven Antagonisten an nur einem der beiden Rezeptoren konfrontiert wird, und speziell dann, wenn die beiden Agonist-Rezeptor-Interaktionen verschiedene Dosis-Wirkungs-Eigenschaften haben.

DE MEY (152) erklärt diese nichtkompetitive Art des Antagonismus von Prazosin gegenüber den durch Noradrenalin hervorgerufenen Kontraktionen an isolierten Venen dadurch, daß Noradrenalin in niedrigen Konzentrationen hauptsächlich α_2 -Rezeptoren aktiviert, wogegen höhere Dosierungen auch die α_1 -Rezeptoren stimulieren. Zur Erklärung der nichtkompetitiven Hemmung von Prazosin wurde auch eine heterogene Verteilung bestimmten postsynaptischer α_1 - und α_2 -Rezeptoren in Arterien und Venen diskutiert. DE MEY (152) ist jedoch der Ansicht, daß jedes Gefäß eine homogene Population α -adrenerger Rezeptoren mit individuellen pharmakologischen Eigenschaften besitzt.

COLUCCI (52) hat an Zellkulturen der Aorta des Kaninchens festgestellt, daß der durch Noradrenalin vermittelte Auswärtsstrom von Calcium aus der glatten Muskelzelle durch Prazosin gehemmt werden kann. Er schließt daraus, daß der durch Noradrenalin induzierte Calcium-Auswärtsstrom an der Aorta des Kaninchens über α_1 -Rezeptoren vermittelt wird.

Yohimbin ist eine spezifische Blockersubstanz für α_2 -adrenerge Rezeptoren (152, 153). Diese sind, präsynaptisch gelegen, vorwiegend für die Feed-back-Hemmung der Noradrenalin-Freisetzung verantwortlich, während die postsynaptischen α_1 -Rezeptoren eine Stimulation auf die Effektorzelle weiterleiten.

DE MEY (152) untersuchte die Wirkung von Yohimbin auf verschiedene Arterien und Venen von Hunden: Die Aa.renales und femorales, wie auch die Vv. saphena und femoralis haben auf Yohimbin-Gaben in gleicher Weise reagiert. An allen vier Gefäßen zeigte sich eine Parallelverschiebung der Dosis-Wirkungs-Kurve für Noradrenalin nach rechts. Dabei wurde an den beiden Venen eine um eine Zehnerpotenz höhere Dosierung von Yohimbin benötigt, um die gleiche Wirkung zu erzielen.

KUHLEN (132) untersuchte die Wirkung von Yohimbin auf die isolierte V.portae von SHR- und WKY-Ratten. Ab einer Konzentration von $10^{-4} \text{ mol} \cdot \ell^{-1}$ Yohimbin kam die mechanische Spontanaktivität beider Präparate völlig zum

Erliegen. Auch nachfolgende hohe Noradrenalin-Gaben konnten diese Blockade nicht wieder aufheben.

2.9. Die Wirkung der Parasympathomimetika auf die glatte Muskulatur der Blutgefäße

Acetylcholin, der Überträgerstoff des parasympathischen und präganglionär auch des sympathischen Nervensystems, spielt eine wichtige Rolle in der Regulation des Blutdrucks. Die Stimulation parasympathischer Nerven bzw. die Applikation von Acetylcholin kann an verschiedenen Gefäßabschnitten unterschiedliche, ja sogar gegensätzliche Wirkung zeigen (39, 190). So bewirkt Acetylcholin an der Coronararterie des Schweines (190) an der A.pulmonalis der Ratte (50) sowie an der Aorta des Kaninchens (213) eine Vasokonstriktion, die durch Atropin aufgehoben werden kann. Ebenso wird eine stimulierende Wirkung des Acetylcholins auf die A.mes.super. des Kaninchens (135) sowie die A.coronaria des Meerschweinchens (126) beobachtet, die hier jedoch mit einer Hyperpolarisation der Zellmembran einhergeht.

An verschiedenen Gefäßen sieht SOMLYO (190) den vorherrschenden Effekt cholinerges Überträgersubstanzen in einer Vasodilatation. Dieser Mechanismus ist jedoch noch weitgehend ungeklärt. Er (SOMLYO) vermutet an den Gefäßen einen ähnlichen Mechanismus wie an der glatten Muskulatur der Eingeweide, wo Acetylcholin die Kaliumpermeabilität und an einigen Geweben wirbelloser Tiere auch die Chloridpermeabilität der Zellmembran erhöht. Dies bestätigt auch die Feststellung, daß die vasodilatatorische Wirkung von Acetylcholin mit einer Hyperpolarisation der glatten Muskelzelle verbunden ist, was am Beispiel der A.uterina des Meerschweinchens (23) und an der Aorta des Kaninchens gezeigt werden konnte (190).

FUNAKI und BOHR (72) untersuchten mittels intrazellulärer Ableittechnik die Wirkung von Acetylcholin auf die elektrische und mechanische Aktivität der V.portae der Ratte. Nach anfänglicher Hyperpolarisation, die bis zu zwei Minuten dauern kann, folgt eine Erhöhung der Amplitude und eine Steigerung der Spikefrequenz. Danach schließt sich eine langsame Membrandepolarisation mit verstärkter mechanischer Aktivität und einer weiteren Spikefrequenzzunahme an (72). Es besteht eine direkte Korrelation zwischen Spikeamplitude und Kontraktionskraft.

Auch an der Pfortader des Meerschweinchens führt Acetylcholin zu einer Membrandepolarisation, verbunden mit einer Steigerung der Frequenz und Amplitude der Aktionspotentiale, wobei die Bursts in Einzelspikes übergehen (143, 180). Gleichzeitig kommt es zu einer Steigerung des Gewebetonus. Atropin antagonisiert diese Wirkung des Acetylcholins. Von einer anfänglichen Hyperpolarisation durch Acetylcholin mit darauffolgender Steigerung der Aktionspotentialfrequenz berichten auch NAKAJAMA und HORN (160), die ihre Untersuchungen an der V. mes. superior des Meerschweinchens durchführten. An der Pfortader des Kaninchens führt die Applikation von Acetylcholin bei einer Konzentration von $10^{-7} \text{ mol} \cdot \text{l}^{-1}$ zu einer Relaxation, während bei einer Konzentrationserhöhung auf $10^{-6} \text{ mol} \cdot \text{l}^{-1}$ eine Kontraktion beobachtet werden kann (74). Der relaxierende Effekt durch niedrige Dosen von Acetylcholin wird auf eine Hemmung präganglionärer sympathischer Synapsen und damit einer Blockade der Noradrenalin-Freisetzung durch Acetylcholin zurückgeführt (74, 136).

STRUBELT (195) untersuchte die Wirkung von Carbachol auf die mechanische Aktivität der isolierten V. portae der Ratte. Er fand eine Steigerung der Kontraktionskraft um 174% des Normwertes. Auch diese Wirkung von Carbachol kann durch Atropin geblockt werden. Hohe Carbacholdosen heben wiederum die blockierende Wirkung des Atropins auf, was auf einen kompetitiven Hemmungsmechanismus schließen läßt.

Über die Wirkungsweise der Parasympathomimetika an den Gefäßen liegen folgende Ergebnisse vor:

- Acetylcholin wirkt direkt auf die glatte Muskulatur, da sein mechanischer und elektrophysiologischer Effekt durch Denervierung sowie Ganglienblocker nicht beeinflußt werden kann (72, 73, 135).
- Auch BOLTON (23) sieht diese direkte Wirkung des Acetylcholins auf die glatte Muskelzelle, obwohl er eine Hemmung der Noradrenalin-Freisetzung an präganglionäre Synapsen des sympathischen Nervensystems durch Acetylcholin nicht ausschließt.
- Acetylcholin wirkt über spezifische Rezeptor-abhängige, wie auch über potentialabhängige Rezeptoren an der Oberfläche der glatten Muskelzelle (21, 23, 106, 133, 143, 190). Die Öffnung bestimmter Rezeptor-abhängiger Kanäle führt zu einer Permeabilitätssteigerung und somit zu einer Änderung der elektrischen Aktivität (23).

- Daneben kann Acetylcholin auch Calcium aus intrazellulären Speichern freisetzen und somit zu einer Kontraktion führen, ohne den elektrischen Status der Zellmembran zu ändern.

BOLTON (23) beobachtete, daß die Wirkung von Acetylcholin nach Applikation ins Inkubationsmedium mit einer Verzögerung von 100 m μ eintritt. Er schließt daraus, daß Acetylcholin nicht direkt an der glatten Muskelzelle angreift, sondern nur eine Aktivität in Gang setzt. FURCHGOTT (74) ist der Ansicht, daß Acetylcholin an muskarinartigen Rezeptoren der Endothelzellen wirkt und sich die Erregung von hier aus ausbreitet.

SUTTER und LJUNG (196) haben die Wirkung von Acetylcholin auf die Pfortader spontan hypertensiver Ratten mit der auf normotone Kontrollpräparate verglichen. Nach ihren Untersuchungen reagiert die V.portae spontan hypertensiver Ratten auf Acetylcholineinwirkung mit einer höheren maximalen Kraftentwicklung. KUHLEN, (132) die ebenfalls die Wirkung von Acetylcholin auf die Pfortader spontan hypertensiver Ratten mit der normotensiver Kontrollpräparate verglichen hat, stellt dagegen bei den hypertensiven Präparaten eine geringere Steigerung der Kontraktionskraft und der Kontraktionsdauer fest. Die Kontraktionsfrequenz der V.portae der SHR nimmt nach Zugabe von Acetylcholin stärker ab.

Die durch Acetylcholin induzierten Kontraktionen der Pfortader weisen eine Abhängigkeit vom extrazellulären Calciumgehalt auf. Bei niedrigen Calcium-Konzentrationen im Organbad beantworten die Pfortaderpräparate der SHR-Ratten die Applikation von Acetylcholin mit einer deutlich stärkeren Kontraktion. PERGRAM (169) sieht die Ursache hierfür in einer qualitativen Veränderung der glatten Muskelzelle bei spontan hypertensiven Ratten.

3. Material und Methodik

3.1. Normotensive und spontan hypertensive Ratten

Die hier vorliegenden Untersuchungen wurden an der Pfortader männlicher Ratten durchgeführt, die zwischen 200 und 300 g schwer und im Durchschnitt ein halbes Jahr alt waren. Alle Versuche wurden sowohl an spontan hypertensiven Ratten (SHR) des Okamoto-Stammes als auch an Tieren des Wistar-Kyoto-Stammes (WKY), die als Kontrollgruppe dienen, vorgenommen. Beide Gruppen wurden bezogen von Fa. Ivanovas, Kisslegg. Die SHR haben einen Blutdruck zwischen 155 und 190 mm Hg, während die WKY-Ratten einen Blutdruck von ca. 125 mm Hg aufweisen.

Für die Blutdruckmessung an Ratten gibt es zwei Methoden. Die direkte Messung erfolgt mit einer Kanüle in einer großen Arterie. Wir wählten die indirekte, unblutige Methode mit einer um den Schwanz der Ratte gelegten Manschette.

Vier grundlegende Instrumente sind für eine erfolgreiche Blutdruckmessung notwendig:

- 1) Eine Warmhaltebox, um die Umgebungstemperatur der Ratten bei ca. 38 bis 39°C zu halten, damit die Blutgefäße maximal dilatiert sind.
- 2) Eine aufblasbare Manschette, die um den Schwanz der Ratte gelegt wird, um den arteriellen Blutfluß zu unterbrechen.
- 3) Eine zweite Manschette, die distal der ersten angelegt wird und über elektrische Impulse den arteriellen Blutfluß registriert.
- 4) Ein röhrenförmiger Käfig zur Fixation der Ratte, dessen Vorder- und Hinterende durchlöchert sind, vorne, um der Ratte genügend Luft zuzuführen, hinten, um den Schwanz der Ratte zum Anlegen der Manschette freizuhaben.

Der Blutdruck der in der vorliegenden Arbeit verwendeten Ratten wurde stichprobenweise untersucht. Dabei ergaben sich folgende Werte:

SHR: 175 ± 20 mm Hg ($n = 20$)

WKY: 125 ± 15 mm Hg ($n = 20$)

3.2. Präparation:

Nach Dekapitation der Tiere wurde die Bauchhöhle eröffnet. Die Vena portae wurde sorgfältig von Binde- und Fettgewebe freipräpariert, wobei darauf geachtet wurde, daß das Gefäß ständig mit KREBS-Lösung benetzt war, um so ein Austrocknen zu verhindern. Das Gefäßlumen wurde ca. 0,5 cm vom Leberansatz entfernt durch Scherenschlag eröffnet und ein Plexiglashalter (s. Abb.1) so in das Lumen eingeführt, daß die Vene so wenig wie möglich gedehnt wurde. Die aufgeschobene Pfortader wurde nun über den beiden Einkerbungen festgebunden, so daß sie zwischen diesen beiden Fixierungen relativ unbeweglich war, um so länger währende intrazelluläre Ableitungen zu gewährleisten. Das freie darmwärts gelegene Ende wurde in einer Entfernung von ca. 5 mm vom Präparatehalter abgebunden. Nun wurde das Präparat aus dem Situs entfernt, der Halter am Boden des Organbades mit einer Schraube fixiert. Das freie Ende wurde mit dem Faden an dem mechanoelektrischen Transducer zur isometrischen Kraftmessung befestigt (s. Abb. 2).

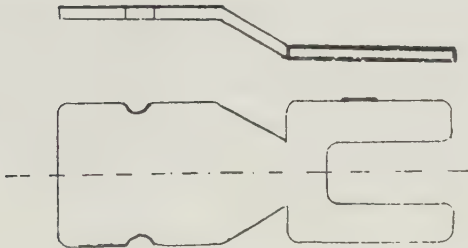


Abb. 1: Präparatehalter im Querschnitt (oben) und in der Draufsicht (unten) nach ERNST (67)

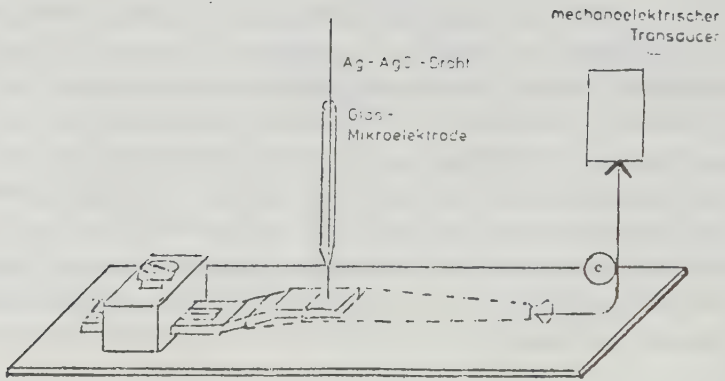


Abb. 2: Befestigung der präparierten Pfortader zwischen Präparatehalter und Transducer nach ERNST (67)

3.3. Glasmikroelektroden

Der Querdurchmesser glatter Muskelzellen beträgt nur 5-7 nm. Das Gewebe führt im Organbad spontan aktive Kontraktionen aus. Deshalb müssen die Glasmikroelektroden sehr lang und dünn sein, so daß bei der Penetration eine möglichst geringe Verletzung der Zelle stattfindet, und die Elektrode nur schwer disloziert werden kann. Die hier verwendeten Mikroelektroden wurden mit einem automatischen Ziehgerät aus Glaskapillaren (Außendurchmesser 10 nm, Innendurchmesser 0,5 nm) gezogen. Ihr Spitzendurchmesser betrug 0,2 - 0,5 nm, und der elektrische Innenwiderstand betrug nach Füllung mit 3-molarer KCl-Lösung 20-50 M Ω . In die Elektroden wurde ein Ag-AgCl-Draht eingeführt, der mit der Meßanordnung verbunden war. Die Elektroden wurden durch einen dreidimensionalen Mikromanipulator, unter Sichtkontrolle durch ein Stereo-Mikroskop, an das Gewebe herangeführt. Durch vorsichtiges Drehen der Mikrometerschraube wurde die Elektrode in das Gewebe eingestochen, bis eine erfolgreiche Penetration in eine Muskelzelle durch einen plötzlichen Potentialabfall von mindestens 40 mV am Oszillographen sichtbar wurde.

3.4. Meßanordnung

Die Potentialmessung erfolgte zwischen der Mikroelektrode und einer AgCl-Bezugselektrode im Organbad. Die Elektroden wurden über einen hochohmigen Kathodenfolger mit Kapazitätsausgleich einem Meßverstärker zugeführt. Die Potentiale wurden mit einem Oszillographen sichtbar dargestellt und an einen Direktschreiber weitergeleitet. Die elektrische Ableitung wurde durch ein parallel geschaltetes RC-Glied differenziert und die Funktion dU/dt ebenfalls dem Direktschreiber zugeführt.

Die mechanische Aktivität des Präparates wurde mit Hilfe eines induktiven Kraftaufnehmers (HBM Typ Q11) in ein elektrisches Signal umgewandelt und über einen Verstärker (HBM) sowohl dem Schreiber (siehe oben) als auch dem Bandgerät zur Registrierung zugeleitet (siehe Abb. 3).

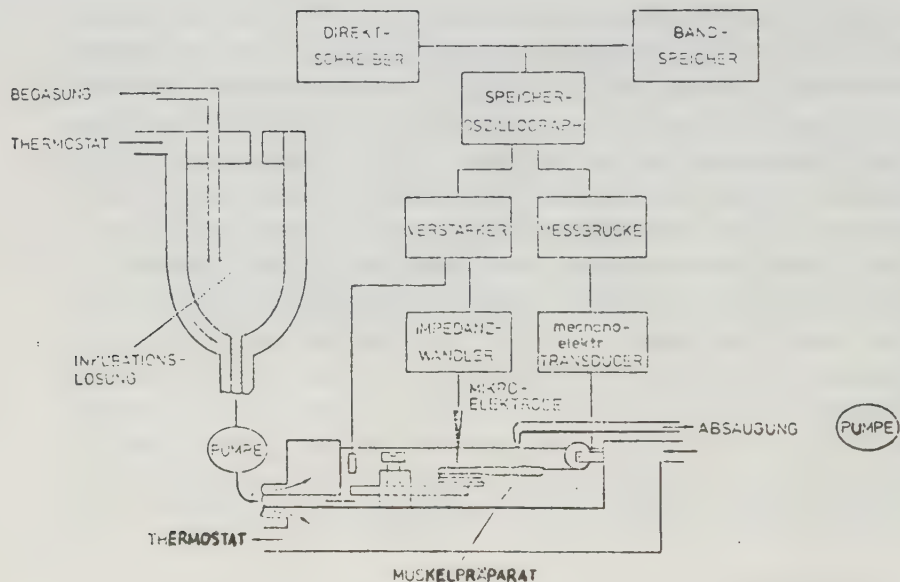


Abb. 3: Schema des Versuchsaufbaus zur intrazellulären Potentialableitung mit Mikroelektrode, nach ERNST (67)

3.5. Organbad

Die Lösung für das Organbad wurde am Versuchstag aus 1 molaren Stammlösungen frisch angesetzt und erhielten folgende Konzentrationen in $\text{mmol} \cdot \text{l}^{-1}$:

NaCl	120,9
NaHCO_3	14,4
KCl	5,9
NaH_2PO_4	1,2
MgCl	1,2
CaCl_2	2,5
Glucose	11,5

3.6. Substanzen

- 1) Adrenalin, Suprarenin^R, Hoechst AG Frankfurt
Mg: 183,21
- 2) Noradrenalin, Arterenol^R, Hoechst AG Frankfurt
Mg: 169,18
- 3) Dopamin, Dopamin Guilini^R, Guilini Pharma GmbH Hamburg
Mg: 170
- 4) Phentolamin, Regitin^R, Ciba-Geigy Wehr/Baden
Mg: 377,5
- 5) Prazosin, Prazosin-Reinsubstanz, Fa. Pfitzer Karlsruhe
Mg: 382,42
- 6) Acetylcholin, Acetylcholinum Ophthalmicum Dispersa^R, Dispersa
Mg: 181,7 Baeschlin GmbH Germering
- 7) Carbachol, Doryl^R, Merck Darmstadt
Mg: 182,65
- 8) Atropin, Atropin sulfur., Fresenius KG Bad Homburg
Mg: 347,0

3.7. Inkubationsbedingungen

Das Organbad aus Plexiglas hatte ein Volumen von 5 ml. Mit einer Saug-Druckpumpe wurde die Lösung kontinuierlich mit der eines 95 ml fassenden Vorratsbehälters ausgetauscht. Die Lösung wurde ständig mit Carbogen (95 % O₂, 5% CO₂) begast. Die Temperatur im Organbad betrug 37° C ± 0,5° C. Der pH-Wert lag bei 7,3 ± 0,1.

Die Präparate wurden im Organbad mit 1×10^{-2} N vorgedehnt und nach einer Äquilibrierungszeit von 60 Minuten, während der die mechanische Aktivität aufgezeichnet wurde, ist mit den intrazellulären Ableitungen begonnen worden.

3.8. Kriterien für eine erfolgreiche Ableitung

Einer erfolgreichen intrazellulären Ableitung wurden folgende Kriterien zugrunde gelegt:

- a) Ein plötzlicher Potentialabfall bei der Penetration von mindestens 40 mV
- b) Die Stabilität des Membranpotentials von mindestens 30 sec
- c) Das Auftreten von Aktionspotentialen als Einzelspikes oder Bursts mit einer Mindest-Amplitude von 40 mV
- d) Die Rückkehr zum Null-Potential bei extrazellulärer Lage der Elektrode.

3.9. Definition der Meßparameter

a) Ruhemembranpotential

Das Ruhemembranpotential (RMP) ist die maximale Repolarisierung einer Zelle, die je mit Mikroelektroden gemessen wurde. Die Repolarisationspotentiale werden über einen längeren Zeitraum bestimmt und ihr Mittelwert errechnet. Das gemessene RMP ist die Ladungsdifferenz zwischen dem Zellinneren und den Extrazellulärraum und wird negativ gemessen.

Das RMP kann kurzfristige Schwankungen aufweisen. Veränderungen des RMP:

- Depolarisation: Verringerung der Ladungsdifferenz zwischen dem Intra- und Extrazellulärraum
- Hyperpolarisation: die Ladungsdifferenz zwischen dem Intra- und Extrazellulärraum wird größer.

b) Aktionspotential (AP) oder Spikes

Das Aktionspotential oder der Spike ist die rasche Depolarisation des RMP mit anschließender ebenso rascher Repolarisation zum Ausgangswert. Es werden folgende Parameter gemessen:

- Amplitude: Dies ist der Abstand zwischen dem RMP-Wert und dem Potentialwert der AP-Spitze in mV.
- maximale Anstiegsgeschwindigkeit ($V \text{ sec}^{-1}$)
- maximale Abstiegsgeschwindigkeit ($V \text{ sec}^{-1}$)

Diese beiden Parameter stellen die maximale Geschwindigkeit der Potentialveränderungen in der Zelle während der Anstiegs- und Abstiegsphase des Aktionspotentials dar.

- AP-Frequenz: Anzahl der Aktionspotentiale (Spikes) während einer bestimmten Zeiteinheit (min^{-1})

c) Burst

Das elektrische Aktivitätsmuster der V.portae kann sich in Salven von AP, den Bursts, zeigen:

- die Burstfrequenz ist die Anzahl der Bursts pro Minute
- die Burstdauer ist die Zeit, in der zusammenhängende AP auftreten (in sec)
- die Intervalldauer ist die Zeit zwischen zwei Bursts, in der keine AP auftreten (in sec).

d) slow waves

Sie stellen langsame Potentialveränderungen unterschiedlicher Frequenz und Amplitude dar.

e) Isometrische Kraft

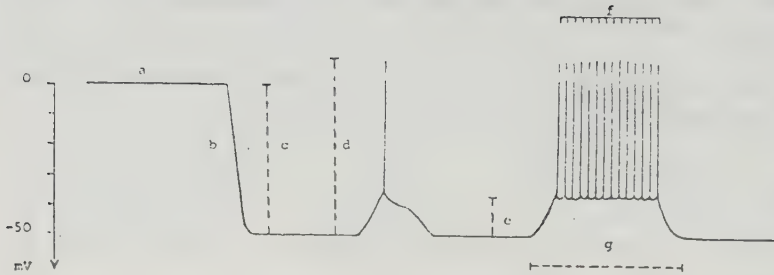
Diese wird als spontane bzw. induzierte Änderung der Kraft in 10^{-2} N nach einer definierten Ruhedehnung des Präparates gemessen. Man unterscheidet zwei Arten:

- 1) phasisch: wenn ihre Änderung in kurzen Zeitabständen mit dazwischen liegender Relaxation erfolgt
- 2) tonisch: wenn einem erhöhten Spannungszustand keine Relaxation folgt.

3.10. Auswertung der Meßergebnisse

a) Ablesung der Ergebnisse:

Die Parameter der elektrischen Aktivität wurden nach folgendem bekannten Schema (65, 67, 86, 127) ermittelt:



- a = Nullpotential
- b = Potentialsprung bei erfolgreicher Penetration der Zellmembran
- c = Ruhemembranpotential (RMP)
- d = Amplitude des AP (Spikeamplitude)
- e = Amplitude der slow wave
- f = Anzahl der Spikes pro Burst
- g = Burstdauer
- f/g = AP-Frequenz im Burst

b) Rechnerische Auswertung der Ergebnisse:

Aus den erhaltenen Meßdaten wurde das arithmetische Mittel ($\bar{x}$) und die Standardabweichung (S) errechnet. Die Anzahl der Meßdaten (n) wird in Klammern angegeben.

3.11. Darstellung der Ergebnisse

In der Regel ist in der oberen Bildhälfte die Originalregistrierung der V.portae von WKY-Ratten mit

- a) mechanischer Aktivität
- b) elektrischer Aktivität und
- c) differenzierter Funktion (Einheit: $V \text{ sec}^{-1}$)

dargestellt.

Die differenzierte Funktion dU/dt max informiert über den Wert der maximalen Anstiegs- bzw. Abstiegsgeschwindigkeit der AP.

In der unteren Bildhälfte ist die Originalregistrierung der V.portae von SHR dargestellt, wobei Änderungen des Organbades oder zugegebene Substanzen bei der Darstellung der WKY und SHR Originalregistrierungen untereinander stehen.

Abweichende Darstellungen sind entsprechend beschriftet. Die Ein- und Auswaschphase bei Lösungswechsel oder Konzentrationsänderungen der Substanzen ist in der Abbildung in Form eines Kastens zwischen den das jeweilige Medium definierenden Beschreibungen angedeutet.

4. Ergebnisse

4.1. Die elektrische Aktivität der isolierten *V.portae* normotoner und spontan hypertensiver Ratten in isoosmolarer Lösung

In Abb. 4a ist das typische Muster der Spontanaktivität der isolierten *V.portae* normotoner Ratten dargestellt. Die Originalregistrierung zeigt in der oberen Zeile die mechanische Spontanaktivität. Diese besteht aus einem Grundtonus, der von spontanen rhythmisch modulierten phasischen Kontraktionen überlagert wird. Die phasischen Kontraktionen treten in Form von Kontraktionskomplexen mit einer durchschnittlichen Frequenz von $3,2 \cdot \text{min}^{-1}$ auf.

In der mittleren Zeile der Abb. 4a ist die nach der Zeit differenzierte Funktion der elektrischen Spikes registriert. Aus ihr wird ersichtlich, daß die Spikes der Pfortadermuskulatur normotoner Ratten eine maximale Anstiegsgeschwindigkeit von $5,63 \text{ V} \cdot \text{sec}^{-1}$ sowie eine maximale Abstiegsgeschwindigkeit von $3,78 \text{ V} \cdot \text{sec}^{-1}$ aufweisen.

Die untere Zeile stellt das Ruhemembranpotential (RMP) und seine Änderungen dar. In unseren Untersuchungen wurde für das RMP der *V.portae* normotoner Ratten folgender Mittelwert errechnet:

$$\text{RMP} = -57,68 \pm 5,14 \text{ mV } (\bar{x} \pm s; n=35)$$

Das RMP ist nicht stabil, sondern wird von spontanen Membrandepolarisationen, den Bursts, unterbrochen. Die Bursts bestehen aus einer Vielzahl von Einzelspikes, die im Verlauf einer langsamen Membrandepolarisation - "slow wave" - entstehen, sobald das Membranpotential einen entsprechenden Schwellenwert in der Depolarisation von etwa 17 mV erreicht hat. Dieser Schwellenwert variiert sowohl in den einzelnen Spikes wie auch innerhalb des jeweiligen Burst. Die "slow waves" weisen einen Amplitudenwert von $17,27 \pm 3,8 \text{ mV}$ auf. Für die Amplitude der Aktionspotentiale wurde ein Mittelwert von $46,98 \pm 4,70 \text{ mV}$ errechnet. Die Bursts treten mit einer Frequenz von $3,58 \pm 0,66 \cdot \text{min}^{-1}$ bei einer durchschnittlichen Dauer von $7,43 \pm 4,52 \text{ sec}$ auf. Die Spikefrequenz im Burst beträgt $3,74 \pm 1,36 \cdot \text{sec}^{-1}$. Die Ruhephasen zwischen den einzelnen Bursts dauern im Mittel $11,56 \pm 5,18 \text{ sec}$.

Dieses Schema der elektrischen Spontanaktivität wurde im wesentlichen bei den meisten Präparaten gefunden. Zwischen der elektrischen Aktivität und den

mechanischen Kontraktionen ist dabei eine mehr oder weniger enge Korrelation feststellbar.

Daneben findet man noch ein seltenes Aktivitätsmuster der isolierten Rattenpfortader, wie es in Abb. 4b dargestellt ist. Die minutenrhythmischen Modulationen der Aktionspotentiale in Form von Bursts fehlen. Es herrscht eine fast andauernde Spikeaktivität mit nur sehr kurzen Ruheintervallen vor.

Die Abb. 4c zeigt das typische Muster der Spontanaktivität der isolierten V. portae der spontan hypertensiven Ratte in normaler KREBS-Lösung.

Die mechanische Spontanaktivität der V.portae spontan hypertensiver Ratten unterscheidet sich von der der normotonen Kontrollpräparate durch geringfügige quantitative Abweichungen. Während die Kontraktionskomplexe mit gleicher Frequenz ($3,20 \cdot \text{min}^{-1}$) auftreten, liegt ihre Amplitude bei den spontan hypertensiven Gefäßen um ca. 25% höher als bei den normotonen Präparaten.

Die quantitativen Abweichungen der elektrophysiologischen Eigenschaften der V.portae spontan hypertensiver Ratten im Vergleich zu denen normotoner Kontrollpräparate stellen sich in folgender Form dar:

Das RMP der isolierten Pfortader spontan hypertensiver Ratten ist mit $57,65 \pm 5,18$ geringfügig niedriger als bei den Präparaten normotoner Tiere, während die Amplitude der Aktionspotentiale mit $46,73 \pm 6,04$ im Mittel um $0,12 \text{ mV}$ über den Werten der entsprechenden Kontrollgruppe liegt.

In der Burstaktivität der glatten Gefäßmuskulatur der V.portae von SHR sind gegenüber der normotoner Ratten deutlichere Unterschiede feststellbar.

Die Pfortadermuskulatur spontan hypertensiver Ratten weist mit einer Burstfrequenz von $10,8 \pm 3,44 \cdot \text{min}^{-1}$ einen Wert auf, der den der normotonen Gefäße um mehr als das Dreifache übersteigt ($10,89$ gegenüber $3,85 \cdot \text{min}^{-1}$). Gleichzeitig ist die Burstdauer um etwa 50% kürzer ($4,15$ gegenüber $7,43 \cdot \text{sec}^{-1}$). Dies hat zur Folge, daß die Ruheintervalle mit durchschnittlich $6,76 \text{ sec}$ nur halb so lang andauern wie bei den normotonen Präparaten ($11,56 \text{ sec}$). Die Spikefrequenz der V.portae der spontan hypertensiven Ratte liegt mit $65,44 \cdot \text{min}^{-1}$ deutlich über der der Gefäßmuskulatur normotoner Ratten ($58,61 \cdot \text{min}^{-1}$), wogegen die Frequenz der Aktionspotentiale im Burst mit $2,96 \cdot \text{sec}^{-1}$ deutlich unter der der Kontrollpräparate liegt ($3,74 \cdot \text{sec}^{-1}$). Für die maximale An- und Abstiegsgeschwindigkeit wurden für die Pfortadermuskulatur von SHR mit $4,45$ bzw. $3,13 \text{ V/s}$ gegenüber der von WKY-Ratten mit $5,63$ bzw. $3,78 \text{ V/s}$ deut-

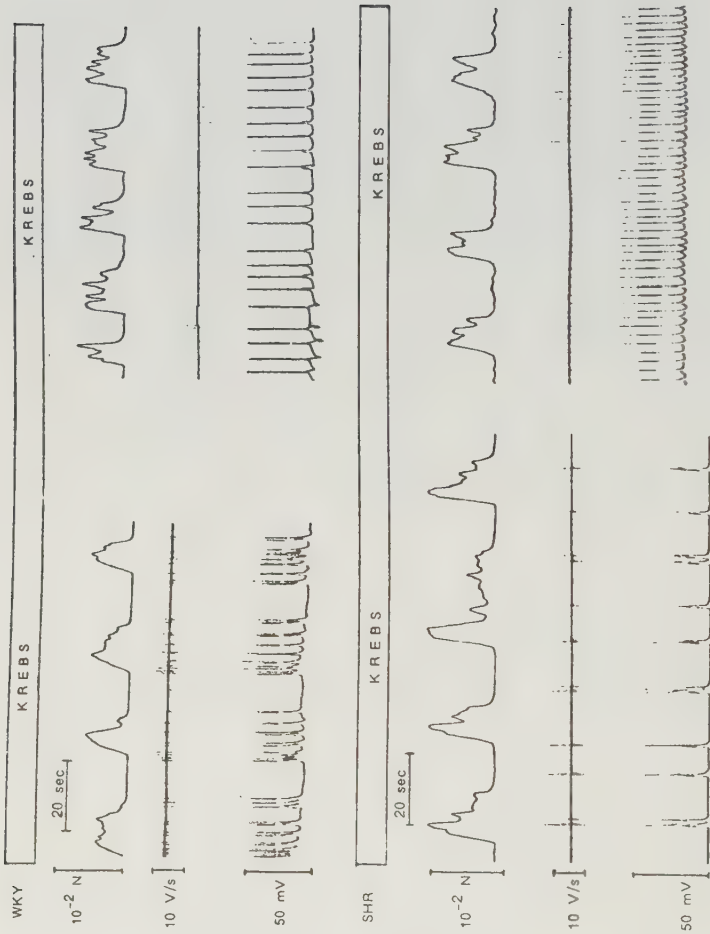
lich geringere Werte ermittelt. Auch bei den spontan hypertensiven Tieren konnten elektrische Aktivitätsmuster der glatten Gefäßmuskulatur gefunden werden, die keiner rhythmischen Modulation unterworfen sind. Letztere unterscheiden sich von denen der normotonen Ratten lediglich durch eine höhere Frequenz der Aktionspotentiale ($65,4$ gegenüber $58,61 \cdot \text{min}^{-1}$) (Abb. 4d).

In der Tabelle 1 sind die Parameter der elektrischen Spontanaktivität der beiden Präparate der isolierten V.portae vergleichend aufgezeichnet.

Zusammenfassend kann festgestellt werden, daß sowohl die Muskulatur der V.portae der normotonen als auch die der spontan hypertensiven Ratte in der Regel eine enge Korrelation zwischen elektrischer und mechanischer Spontanaktivität zeigt, die jedoch am Präparat der normotonen Tiere wesentlich deutlicher auftritt. Der hauptsächliche Unterschied zwischen beiden Präparaten liegt in der Burstfrequenz, die bei der V.portae der SHR etwa dreimal höher ist als bei entsprechenden Präparaten der normotonen Ratte. Die Bursts wie auch die dazwischenliegenden Ruheintervalle dauern bei der V.portae der SHR nur halb so lange, was für einen schnelleren Wechsel zwischen diesen beiden Phasen spricht.

Tab. 1: Parameter der elektrischen Aktivität der V.portae in normaler KREBS-Lösung

	W K Y			S H R		
	$\bar{x}$	SD	(n)	$\bar{x}$	SD	(n)
RMP	-57,68 ±	5,14	35	-57,65 ±	5,18	38
AP-Amplitude mV	46,98 ±	4,70	31	46,73 ±	6,04	41
AP-Frequenz (min ⁻¹)	58,61 ±	12,83	26	65,44 ±	20,15	27
AP-Frequenz im Burst (sec ⁻¹)	3,74 ±	1,36	31	2,96 ±	1,36	60
Burst-Frequenz (min ⁻¹)	3,58 ±	0,66	29	10,89 ±	3,44	29
Burstdauer (sec)	7,43 ±	4,52	32	4,15 ±	3,35	65
Intervalldauer (sec)	11,56 ±	5,18	25	6,76 ±	4,72	65
max. Anstiegsge- schwindigkeit (V · sec ⁻¹)	5,63 ±	1,80	19	4,45 ±	1,65	57
max. Abstiegsge- schwindigkeit (V · sec ⁻¹)	3,78 ±	1,68	19	3,13 ±	1,66	53
Amplitude slow waves (mV)	17,27 ±	3,8	29	14,25 ±	3,70	48
Kontraktions- komplexe (min ⁻¹)	3,20 ±	0,66	30	3,20 ±	1,06	24



4a und b

4c und d

Abb. 4a bis d: Originalregistrierung der elektrischen und mechanischen Spontanaktivität zweier Präparate der isolierten V.portae normotoner Ratten (WKY) (a, b) und der isolierten V.portae spontan hypertensiver Ratten (SHR) (c, d).

4.2. Der Einfluß der Inkubationstemperatur auf die Spontanaktivität der isolierten *V. portae* normotoner und spontan hypertensiver Ratten

Die *V. portae* der normotonen Ratte wurde bei vier verschiedenen Temperaturstufen inkubiert. Dabei wurde die Temperatur schrittweise von 25°C über 30°C und 35°C auf 37°C erhöht. Die Abb. 5a demonstriert den Effekt dieser verschiedenen Temperaturen auf die Spontanaktivität der *V. portae*.

Schon bei der niedrigen Temperatur von 25°C zeigt die Rattenpfortader eine deutliche, im Gegensatz zur Normtemperatur von 37°C reduzierte elektrische Aktivität. Anstelle der unter Normbedingungen üblichen Burst äußert sie sich bei dieser Temperaturstufe in Form von Einzel- oder Doppelspikes. Das RMP sowie die Amplitude der Aktionspotentiale weisen deutlich geringere Werte auf (RMP: -52 mV, Amplitude der AP: 45 mV). Die Frequenz der Aktionspotentiale ist mit $15 \cdot \text{min}^{-1}$ ebenfalls sehr niedrig. Die Phase der spontanen Depolarisation des Aktionspotentials unterscheidet sich bei 25°C kaum von der bei 37°C. Die Repolarisation ist jedoch erst nach ca. 2 sec abgeschlossen, während sie bei 37°C nur wenige Millisekunden dauert. Die maximale An- und Abstiegsgeschwindigkeit ist bei 25°C mit einem Wert von $2,5 \text{ V} \cdot \text{sec}^{-1}$ weniger als halb so hoch wie bei 37°C. Die mechanische Aktivität zeigt einen Basaltonus mit unregelmäßigen phasischen Spannungsinduktionen, die maximal 15% der Norm der phasischen Aktivität bei 37°C erreichen. Mit steigender Temperatur nimmt das RMP stetig zu. Bei 30°C werden -55,3 mV, bei 35°C durchschnittlich -58,1 mV gemessen. Bei 37°C erreicht das RMP einen Wert von -58,2 mV. Ab einer Temperatur von 30°C modifiziert sich die Einzelspikeaktivität in eine Burstaktivität mit dazwischen liegenden Ruheintervallen.

Die Dauer der Bursts beträgt bei 30°C im Durchschnitt 20 sec und erreicht bei 37°C einen mittleren Wert von 9,5 sec. Die Frequenz der Aktionspotentiale im Burst nimmt gleichzeitig von $1,3 \cdot \text{sec}^{-1}$ bei 30°C über $2,5 \cdot \text{sec}^{-1}$ (35°C) auf $3,1 \cdot \text{sec}^{-1}$ bei 37°C ständig zu. Ebenso steigt die Amplitude der Spikes wie auch die Werte ihrer übrigen Parameter ständig an.

Die Tabelle 2A gibt einen Überblick über die einzelnen Meßwerte bei den verschiedenen untersuchten Temperaturen.

In Abb. 5b ist dargestellt, daß die *V. portae* spontan hypertensiver Ratten bei den oben genannten verschiedenen Inkubationstemperaturen qualitativ dieselben

Abweichungen von den Normwerten (37°C) zeigt. Quantitativ treten jedoch deutliche Unterschiede auf.

Das RMP liegt bei jeder Temperaturstufe um durchschnittlich 5 mV niedriger als das der normotonen Tiere, nimmt jedoch bei 37°C etwa den gleichen Wert an. Ebenso liegen die Werte der Amplituden der Aktionspotentiale wie auch deren Frequenz deutlich unter denen der Kontrolltiere. Erst bei Temperaturen über 35°C treten bei der Pfortader von SHR deutliche Bursts auf, während sie bei den WKY-Präparaten bereits bei 30°C zu beobachten sind. Ebenso zeigt die mechanische Spontanaktivität der Pfortadermuskulatur spontan hypertensiver Ratten erst bei Temperaturen von über 35°C regelmäßige phasische Kontraktionen mit dazwischen liegenden Ruheintervallen.

Tabelle 2B zeigt die Werte für die V.portae der SHR bei verschiedenen Inkubationstemperaturen.

Dieser Versuch zeigt, daß die Pfortader auch bei niedrigen Temperaturen eine deutliche elektrische und mechanische Spontanaktivität aufweist.

Die elektrische Aktivität, die sich anfänglich als Einzelspikes präsentiert, geht mit steigender Temperatur in eine Burstaktivität über. Hier wird ein deutlicher Unterschied zwischen beiden Präparaten erkennbar: bei der V.portae der normotonen Ratte erscheinen im Vergleich zu den SHR-Präparaten die Bursts bei einer niedrigeren Temperatur. Ebenso tritt die mechanische Aktivität bei der V.portae der normotonen Ratte eher als regelmäßige Kontraktion mit dazwischen liegenden Ruheintervallen auf.

Tab. 2: Temperaturabhängigkeit der Werte des Ruhemembranpotentials und der Aktionspotentiale

A: WKY	Temperatur	RMP (mV)	Amplitude der AP (mV)	AP-Frequenz ($\cdot \text{sec}^{-1}$)	Burst-dauer (sec)
	25° C	-52,0	45,1		
	30° C	-55,3	50,7	1,3	20
	35° C	-58,1	52,3	2,5	15
	37° C	-58,2	53,2	3,1	9,5
B: SHR	Temperatur	RMP (mV)	Amplitude der AP (mV)	AP-Frequenz ($\cdot \text{sec}^{-1}$)	Burst-dauer (sec)
	25° C	-48,3	40,8		
	30° C	-49,1	42,5		
	35° C	-52,7	44,2	2,3	3,5
	37° C	-57,8	47,3	3,1	4,1

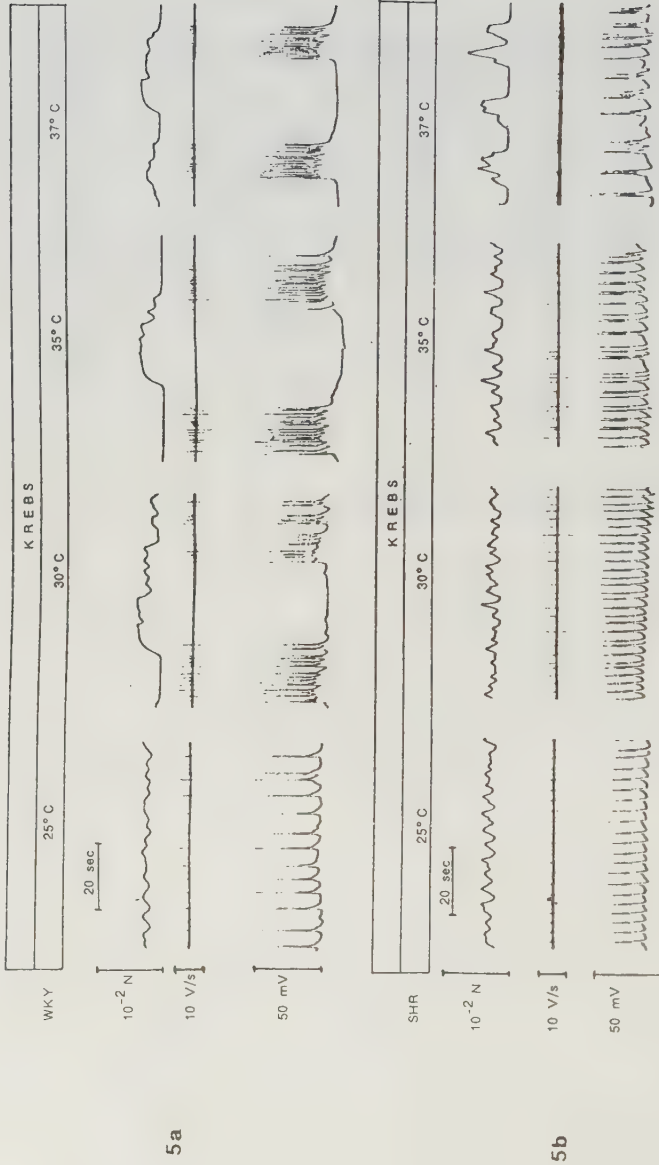


Abb. 5a und b: Originalregistrierung der elektrischen und mechanischen Spontanaktivität der isolierten V. portae bei verschiedenen Inkubationstemperaturen.

4.3. Der Einfluß der extrazellulären Calcium-Konzentration auf die elektrische Aktivität der *V.portae* normotoner und spontan hypertensiver Ratten

Die Abb. 6a und 6b zeigen die Wirkung der Zugabe von 2,5 mmol CaCl_2 in eine nominell Calcium-freie Inkubationslösung auf die elektrische und mechanische Spontanaktivität der isolierten *V.portae* normotoner und spontan hypertensiver Ratten.

In einer nominell Calcium-freien KREBS-Lösung sistiert sowohl die elektrische wie auch die mechanische Aktivität der isolierten *V.portae*. Die glatte Muskelzelle ist depolarisiert, das RMP der normotonen Präparate beträgt jetzt durchschnittlich -54,4 mV, das bei den spontan hypertensiven Präparaten -53,3 mV.

Nach Zugabe von 2,5 mmol $\text{CaCl}_2 \cdot \text{l}^{-1}$ erreicht die Pfortadermuskulatur der normotonen wie auch der spontan hypertensiven Ratte nach ca. 4 Min. ihre normale elektrische und mechanische Aktivität. Das RMP hyperpolarisiert dabei auf einen Wert von -57,7 mV (WKY) bzw. -57,5 mV (SHR). Die Spikeaktivität beginnt mit Einzelspikes von zunächst geringer Amplitude und Frequenz. Schon nach etwa 1 Minute gehen die Einzelspikes dann unter ständiger Steigerung der Amplitude in Doppelspikes und nach einer weiteren Minute in Bursts über. Hierbei ist deutlich zu erkennen, daß die *V.portae* der SHR wesentlich schneller auf die Calcium-Zugabe reagiert als die Pfortader der normotonen Tiere.

Die Abb. 7a und 7b zeigen die schrittweise Erhöhung der Calcium-Konzentration der KREBS-Lösung auf 5 mmol $\cdot \text{l}^{-1}$ und schließlich auf 7,5 mmol $\cdot \text{l}^{-1}$. Dabei ergibt sich folgende Änderung der elektrischen Aktivität: Das RMP reduziert sich bei einer Konzentration des Calciums von 5 mmol $\cdot \text{l}^{-1}$ im Inkubationsmedium um etwa 3,3 mV (WKY) bzw. 4,2 mV (SHR).

Bei einer Calcium-Konzentration von 7,5 mmol $\cdot \text{l}^{-1}$ kommt es zu einer Depolarisation der Zellmembran der Pfortadermuskulatur beider Spezies (WKY: -11 mV; SHR: -17 mV). Die Amplitude der Aktionspotentiale bleibt unverändert. Die Frequenz der Aktionspotentiale im Burst erhöht sich um etwa 20% gegenüber dem bei einer Calcium-Konzentration von 2,5 mmol $\cdot \text{l}^{-1}$ gemessenen Wert. Die Burstfrequenz nimmt ab. Die Dauer der Bursts wird bei den normotonen Präparaten länger, während die Bursts der isolierten *V.portae* von SHR kürzer werden. Eine Verlängerung der Ruheintervalle zwischen den einzelnen Bursts ist bei beiden Gefäßtypen gleichermaßen zu beobachten. Die maximale

An- und Abstiegsgeschwindigkeit der Spikes bleibt im wesentlichen unverändert. Die mechanische Aktivität der V.portae beider Spezies nimmt bei einer Erhöhung des Calcium-Gehaltes im Inkubationsmedium analog zur Anzahl der auftretenden Burst ab.

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß in Calcium-freiem Inkubationsmedium keine Aktivität nachweisbar ist, wobei SHR- und WKY-Präparate übereinstimmendes Verhalten zeigen.

Ein deutlicher Unterschied zwischen den beiden Präparaten wird nach Zugabe von 2,5 mmol CaCl_2 ersichtlich. Die V.portae der spontan hypertensiven Ratte zeigt ihre normale elektrische Aktivität wesentlich früher als die Pfortader der normotonen Ratte.

Bei dreifach höherer CaCl_2 -Konzentration (7,5 mmol) als in normaler KREBS-Lösung nimmt die Brustfrequenz bei beiden Präparaten ab. Die Burstdauer verlängert sich bei der V.portae der normotonen Ratte, während die Dauer der Bursts beim spontan hypertensiven Präparat deutlich abnimmt.

Tab. 3: Parameter der elektrischen Aktivität der V.portae in KREBS-Lösung mit unterschiedlicher Calcium-Konzentration

	Ca 2,5		Ca 5,0		Ca 7,5	
	WKY	SHR	WKY	SHR	WKY	SHR
R M P	- 57,7	- 57,5	- 54,4	-53,3	-46,4	-40,2
A P						
Amplitude	47,0	46,7	46,9	46,42	46,83	48,34
A P						
Frequenz/Burst	3,68	2,85	4,20	3,12	4,39	3,41
Brustfrequenz	3,62	10,21	3,05	9,34	2,00	7,31
Burstdauer	7,42	5,38	12,79	4,21	18,37	3,70
Kontraktionskomplexe	3,58	4,12	3,10	3,29	1,96	2,15

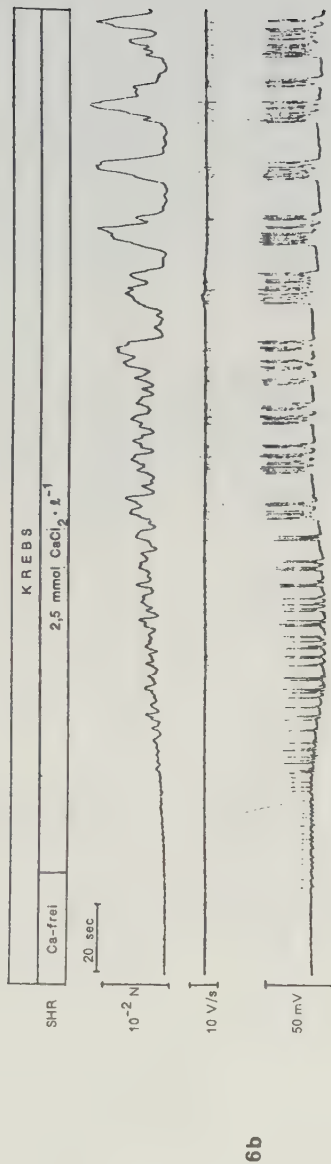
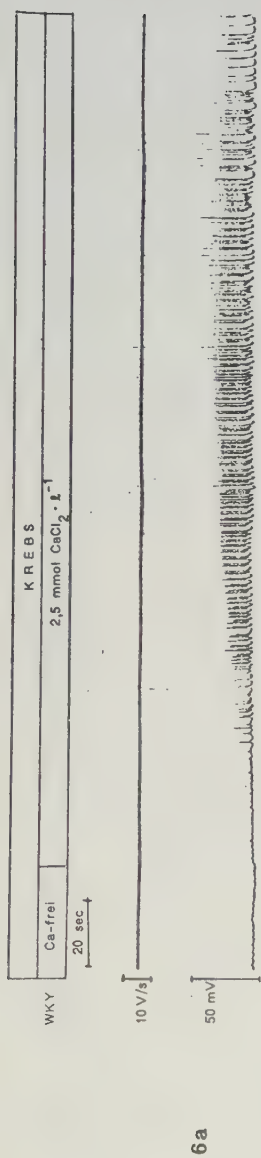
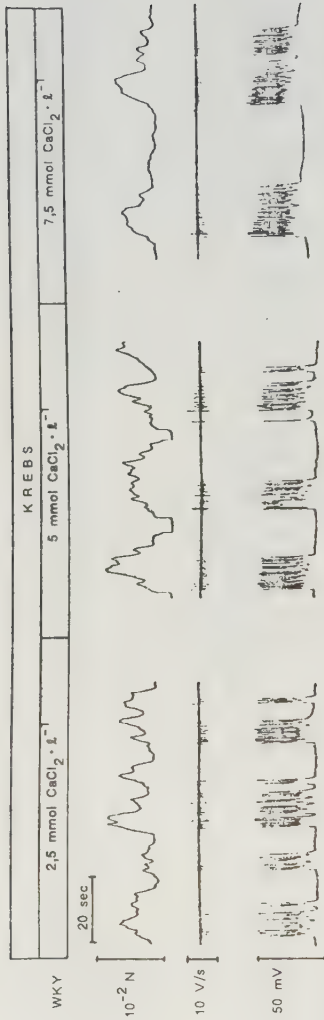
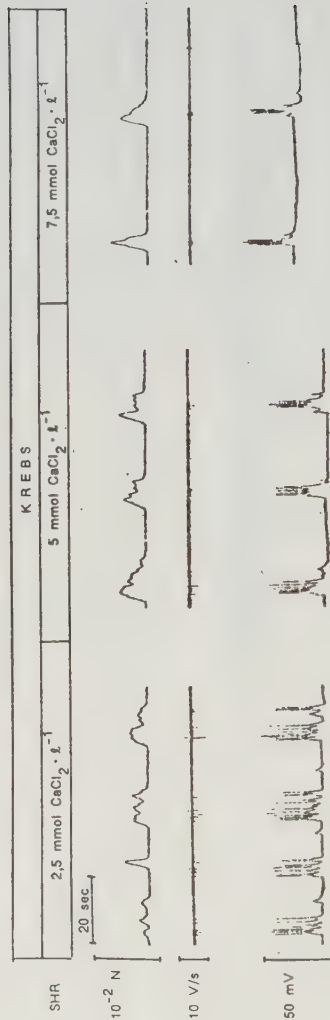


Abb. 6a und b: Fortlaufende Originalregistrierung der elektrischen und mechanischen Spontanaktivität der isolierten V.portae nach Zugabe von 2,5 mmol CaCl_2 in eine nominell Calcium-freie KREBS-Lösung.



7a



7b

Abb. 7a und b: Originalregistrierung der elektrischen und mechanischen Spontanaktivität der isolierten V. portae bei unterschiedlichen Calcium-Konzentrationen.

4.4. Die Wirkung von Noradrenalin auf die elektrische Spontanaktivität der isolierten V.portae normotoner und spontan hypertensiver Ratten

Die Abb. 8a und 8b zeigen die Originalregistrierungen dieses Versuches. Bei einer Konzentration von 10^{-7} mol Noradrenalin $\cdot \ell^{-1}$ im Inkubationsmedium zeigen die Präparate beider Stämme eine deutliche Änderung in der elektrischen Aktivität. Bei unverändertem RMP sinkt die Amplitude der Aktionspotentiale. Die Burstdauer sowie die Intervalldauer zwischen den einzelnen Bursts verringert sich bei beiden Spezies, was eine deutliche Zunahme der Burstfrequenz zur Folge hat (WKY: +300 %; SHR: +100 %). Die An- und Abstiegsgeschwindigkeiten sind keiner Änderung unterworfen.

Während die mechanische Aktivität der V.portae der normotonen Tiere in Form von rhythmischen phasischen Kontraktionen mit dazwischen liegenden Ruheintervallen erhalten ist, zeigt die Pfortader der SHR bei dieser Konzentrationsstufe des Noradrenalins unregelmäßige phasische Kontraktionen ohne Ruheintervalle.

Eine Erhöhung der Noradrenalin-Dosis auf 10^{-6} mol $\cdot \ell^{-1}$ wird von beiden Gefäßtypen mit einer Zunahme der tonischen Spannungskomponente beantwortet, wobei die V.portae der normotonen Ratte eine unregelmäßige, die Pfortader der SHR dagegen eine regelmäßige phasische Aktivität mit Ruheintervallen zeigt.

Die elektrische Aktivität der V.portae der normotonen Ratte weist bei dieser Kontraktionsstufe des Noradrenalins folgende Änderungen auf: Es kommt zu einer Membrandepolarisation um 8 mV. Die Amplitude der Aktionspotentiale verringert sich um etwa 10 mV. Die minutenrhythmische Modulation der Aktionspotentiale verschwindet. Statt ihrer ist eine Dauerspikeaktivität mit sehr hoher Frequenz ($60,5 \cdot \text{min}^{-1}$) zu beobachten.

Die maximale An- und Abstiegsgeschwindigkeit der Spikes ist auf die Hälfte reduziert. An der Zellmembran der SHR-Gefäße kommt es zu einer stärkeren Membrandepolarisation (von -57,7 mV (Norm) auf -39,5 mV (10^{-6} mol NA $\cdot \ell^{-1}$)). Die Amplitude der Aktionspotentiale verringert sich um etwa 25 mV, während die Bursts auch hier in eine unregelmäßige Dauerspikeaktivität übergehen.

In den Abb. 9a und 9b ist die Wirkung von 3×10^{-6} mol $\cdot \ell^{-1}$ Noradrenalin auf

die isolierte V.portae der WKY und SHR dargestellt. Nach Applikation von $3 \times 10^{-6} \text{ mol} \cdot \text{l}^{-1}$ Noradrenalin in das normale KREBS-Lösung enthaltende Inkubationsmedium reduziert sich das RMP der V.portae normotoner Ratten innerhalb weniger Minuten um 25 mV, d.h. die glatte Muskelzelle depolarisiert sich. Die Bursts gehen sofort in eine Einzelspikeaktivität über. Die Amplitude der Spikes sowie deren Frequenz nimmt kontinuierlich ab, bis nach 2,5 Minuten schließlich keine elektrische Aktivität mehr registrierbar ist.

Die phasische Komponente der mechanischen Aktivität der Pfortadermuskulatur der WKY kommt zum Erliegen, während der Ruhetonus um 10^{-2} N ansteigt.

Bei der V.portae der SHR steigt nach Zugabe von $3 \times 10^{-6} \text{ mol Noradrenalin} \cdot \text{l}^{-1}$ der Ruhetonus ebenfalls an (um $0,8 \cdot 10^{-2} \text{ N}$), während im Gegensatz zu den WKY-Präparaten die phasische Aktivität erhalten bleibt. Die Kontraktionskomplexe treten dabei doppelt so häufig auf wie in normaler KREBS-Lösung. Das RMP erhöht sich innerhalb von 4 Minuten um 32 mV und die gesamte elektrische Aktivität kommt auch hier, ähnlich wie bei den WKY-Präparaten, zum Sistieren.

Die Zugabe von Noradrenalin zur isolierten V.portae der Ratte führt in niedrigen Konzentrationen zu einer Steigerung der elektrischen und mechanischen Spontanaktivität. Bei höherer Noradrenalin-Konzentration kommt es bei der V.portae beider Spezies zu einem Anstieg der tonischen Spannungskomponente bei gleichzeitiger Abnahme der phasischen Aktivität, wobei deutlich zu sehen ist, daß die V.portae der WKY schneller reagiert als das entsprechende SHR-Präparat.

Ebenso zeigen sich auch die Veränderungen der elektrischen Aktivität am Präparat der normotonen Ratte schneller und deutlicher: die Zugabe höherer Noradrenalin-Konzentrationen führt zu einer Membrandepolarisation, die Spikeamplitude geht auf Null zurück.

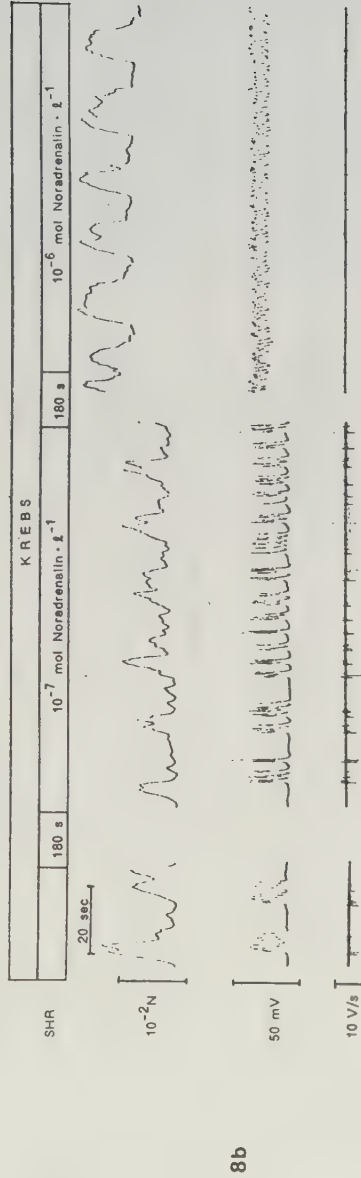
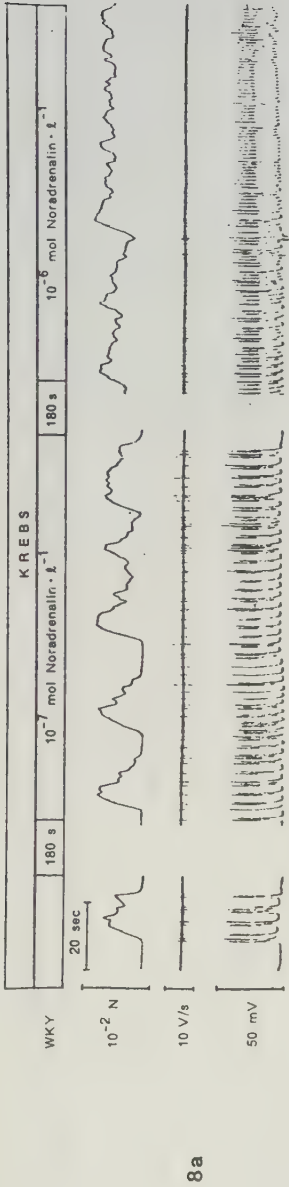


Abb. 8a und b: Originalregistrierung der elektrischen und mechanischen Spontanaktivität der isolierten V.portae nach Zugabe steigender Dosen von Noradrenalin.

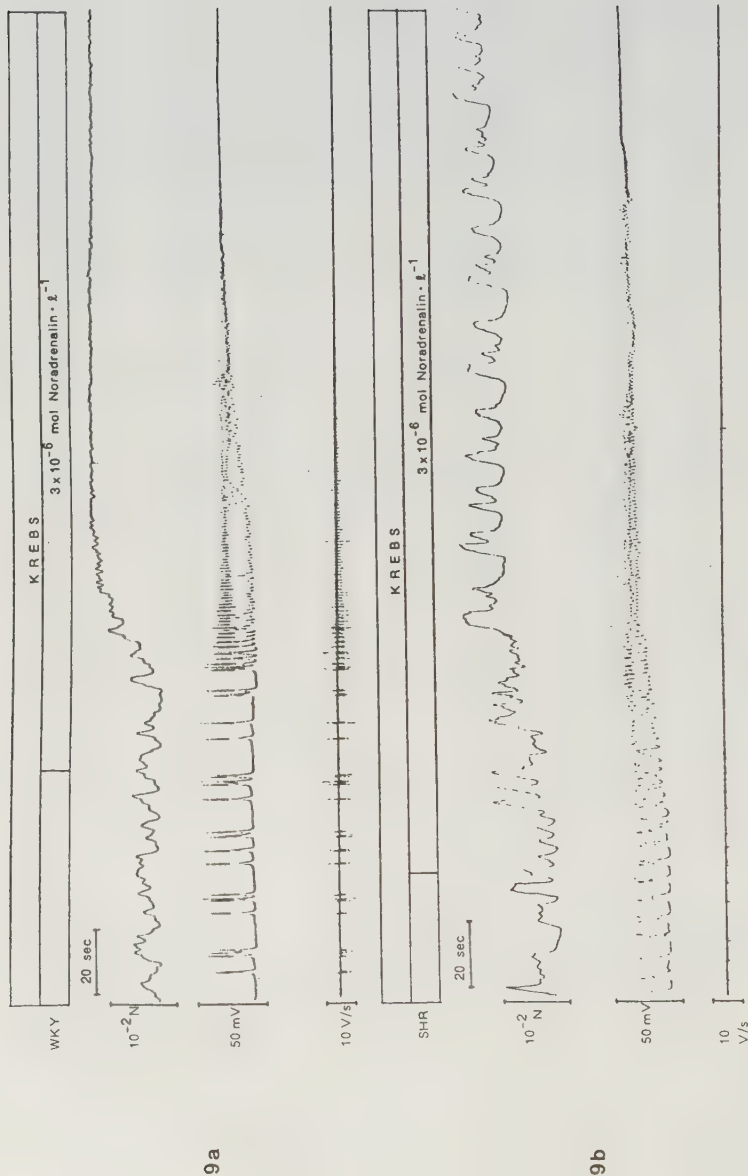


Abb. 9a und b: Fortlaufende Originalregistrierung der elektrischen und mechanischen Spontanaktivität der isolierten V. portae nach Zugabe von 3×10^{-6} mol Noradrenalin $\cdot$ g^{-1} .

4.5. Die Wirkung von Adrenalin auf die elektrische Aktivität der isolierten V.portae normotoner und spontan hypertensiver Ratten

Adrenalin wurde in einer Konzentration von $3 \times 10^{-5} \text{ mol} \cdot \text{l}^{-1}$ in die Inkubationslösung gegeben. Die Abb. 10a und 10b zeigen die Originalregistrierungen dieses Versuches. Nach Zugabe von $3 \times 10^{-5} \text{ mol Adrenalin} \cdot \text{l}^{-1}$ depolarisiert die Zellmembran um 30 mV (WKY) bzw. 40 mV (SHR). Die Burstentladung geht in Einzelspikes mit kontinuierlich abnehmender Amplitude über, so daß nach ca. 1 Minute keine Spikeaktivität mehr feststellbar ist. WKY und SHR zeigen dabei übereinstimmendes Verhalten.

Die mechanische Spontanaktivität äußert sich in einem Anstieg des Basaltonus um $0,7 \times 10^{-2} \text{ N}$ (WKY) bzw. $1 \times 10^{-2} \text{ N}$ (SHR), während die phasische Komponente der Kontraktion nahezu vollständig zum Erliegen kommt.

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß Adrenalin, ähnlich wie Noradrenalin, in hohen Konzentrationen die elektrische und mechanische Aktivität der Pfortader vollständig zum Erliegen bringt. Dabei sind keine signifikanten Unterschiede im Reaktionsverhalten zwischen SHR und WKY festzustellen.

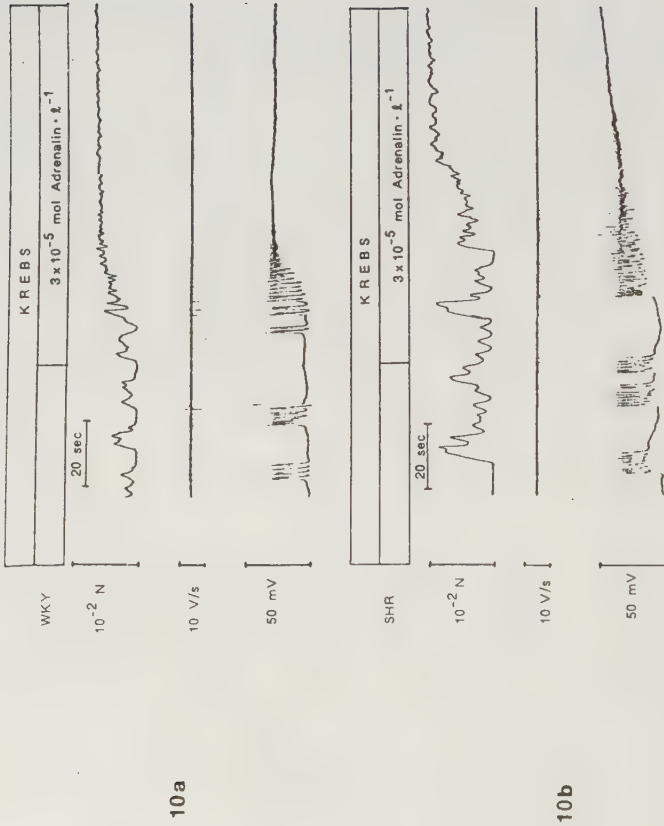


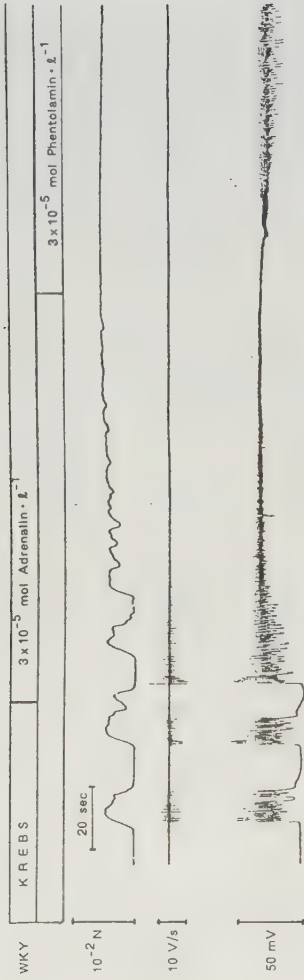
Abb. 10a und b: Fortlaufende Originalregistrierung der elektrischen und mechanischen Spontanaktivität der isolierten V. portae nach Zugabe von 3×10^{-5} mol Adrenalin $\cdot$ g^{-1} .

4.6. Der Effekt von Phentolamin auf die mit Adrenalin vorbehandelte isolierte Pfortader der Ratte

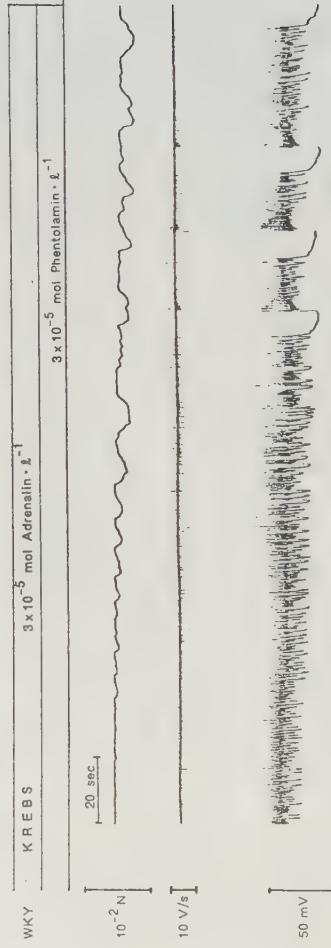
Die Wirkung einer Phentolamin-Zugabe auf die mit Adrenalin vorbehandelte isolierte V.portae der Ratte ist in Abb. 11 dargestellt. Die V.portae der normotonen Ratte wurde in einer KREBS-Lösung inkubiert, der Adrenalin in einer Konzentration von $3 \times 10^{-5} \text{ mol} \cdot \text{l}^{-1}$ zugesetzt war. Nach dem durch Adrenalin-Einwirkung hervorgerufenen Sistieren der elektrischen und mechanischen Spontanaktivität in der oben beschriebenen Weise wurde Phentolamin in äquimolarer Konzentration appliziert. Wenige Sekunden nach Zugabe von $3 \times 10^{-5} \text{ mol Phentolamin} \cdot \text{l}^{-1}$ erfolgt eine Reinduktion der elektrischen Spontanaktivität in Form von hochfrequenten Einzelspikes ($180 \text{ Spikes} \cdot \text{min}^{-1}$). Die Amplitude der Spikes steigt innerhalb einer Minute von Null auf 30 mV an. Die Zellmembran repolarisiert sich ständig und nach drei Minuten tritt eine leichte Hyperpolarisation auf ($\text{RMP} = -69,5 \text{ mV}$). Nach weiteren drei Minuten depolarisiert sich die Zellmembran wieder und das RMP nimmt den Wert von $-58,1 \text{ mV}$ an. Etwa 4 Minuten nach der Phentolaminzugabe treten die Spikes in Form von Bursts auf, die anfangs etwa doppelt so lange andauern wie zu Beginn des Versuchs, als die V.portae in reiner KREBS-Lösung inkubiert wurde. Kurze Zeit später nehmen die Bursts ihre den Normbedingungen entsprechende Form und Dauer wieder an. Die Amplitude der Aktionspotentiale in den Bursts erreicht 4 Minuten nach Phentolaminzugabe den Normwert ($47,2 \text{ mV}$), die Spikefrequenz in den Bursts hat sich ebenfalls normalisiert. Die maximale An- und Abstiegsgeschwindigkeit liegt 4 Minuten nach Phentolaminzugabe noch etwa 20 % unter dem entsprechenden Normwert, erreicht diesen jedoch nach weiteren drei Minuten.

Die mechanische Aktivität normalisiert sich etwa 7 Minuten nach der Phentolaminzugabe weitgehend, d.h. der Basaltonus erreicht seinen ursprünglichen Wert und es treten regelmäßige phasische Kontraktionen mit dazwischen liegenden Ruheintervallen auf.

Zusammenfassend zeigt dieser Versuch, daß Phentolamin die hemmende Wirkung einer hochdosierten Adrenalin-Applikation auf die V.portae vollständig aufzuheben vermag. Die elektrische und die mechanische Aktivität normalisieren sich innerhalb weniger Minuten nach Phentolaminzugabe.



11a



11b

Abb. 11a und b: Fortlaufende Originalregistrierung der elektrischen und mechanischen Spontanaktivität der isolierten V. portae nach Zugabe von 3×10^{-5} mol Adrenalin $\cdot \text{g}^{-1}$ und anschließender Applikation von 3×10^{-5} mol Phentolamin $\cdot \text{g}^{-1}$.

4.7. Die Wirkung von Dopamin auf die isolierte V.portae der normotonen und spontan hypertensiven Ratte und deren Beeinflussbarkeit durch eine nachfolgende Phentolamin-Applikation

Die Wirkung von Dopamin in verschiedenen Konzentrationsstufen ist in den Abb. 12a und 12b sowie 13a und 13b dargestellt. Die Applikation von Dopamin in einer Konzentration von $10^{-5} \text{ mol} \cdot \text{l}^{-1}$ führt an der isolierten V.portae der normotonen Ratte zu einer Hyperpolarisation der Zellmembran um 16 mV auf -72 mV. Das RMP der Pfortader der SHR erhöht sich um 12 mV auf -66 mV. Die Hyperpolarisation nimmt bei der nächst höheren Konzentrationsstufe ($10^{-4} \text{ mol Dopamin} \cdot \text{l}^{-1}$) noch zu auf -80,2 mV (WKY) bzw. -79,5 mV (SHR). Nach Zugabe von Dopamin in einer Konzentration von $10^{-3} \text{ mol} \cdot \text{l}^{-1}$ beginnt sich die Zellmembran zu depolarisieren und das RMP sinkt auf -50,2 mV (WKY) bzw. -48,2 mV (SHR). Ebenso wie das RMP steigt auch die Amplitude der Aktionspotentiale unter der Einwirkung von Dopamin ($10^{-5} - 10^{-4} \text{ mol} \cdot \text{l}^{-1}$) kontinuierlich an (WKY: von 44,2 mV auf 52,4 mV; SHR: von 39,8 mV auf 48,8 mV). Bei einer Konzentration des Dopamins von $10^{-3} \text{ mol} \cdot \text{l}^{-1}$ sinken bei sich depolarisierender Membran die Werte der Amplitude der Aktionspotentiale der V.portae der normotonen Ratte auf 38,5 mV, während sie bei den SHR auf 32,8 mV abfallen. Das Auftreten der Spikes in Form von Bursts bleibt bei beiden Präparaten bis zu einer Konzentration des Dopamins von $10^{-4} \text{ mol} \cdot \text{l}^{-1}$ erhalten. Am Präparat der normotonen Ratte nimmt die Burstdauer kontinuierlich zu, bis schließlich bei einer Konzentration von $10^{-3} \text{ mol Dopamin} \cdot \text{l}^{-1}$ eine Dauerspikesaktivität zu beobachten ist. Bei der V.portae der SHR steigt nach Dopaminzugabe die Burstfrequenz ständig an und führt auch hier bei einer Konzentration des Dopamins von $10^{-3} \text{ mol} \cdot \text{l}^{-1}$ zu einer Dauerspikesaktivität. Die Spikefrequenz in den Bursts steigt bei beiden Spezies bis zum Verschwinden der Bursts bei einer Dopamin-Konzentration von $10^{-3} \text{ mol} \cdot \text{l}^{-1}$ leicht an. Die maximale An- und Abstiegsgeschwindigkeit der Spikes erhöht sich anfangs an beiden Präparaten und fällt ab einer Konzentration des Dopamins von $10^{-3} \text{ mol} \cdot \text{l}^{-1}$ einhergehend mit der sich abschwächenden Spikeamplitude kontinuierlich ab.

Die mechanische Aktivität der V.portae der normotonen wie auch der spontan hypertensiven Ratte zeigt erst bei einer Konzentration des Dopamins von $10^{-3} \text{ mol} \cdot \text{l}^{-1}$ eine deutliche Änderung in ihrem Verhaltensmuster: an der Pfortader der normotonen Tiere erhöht sich der Ruhetonus und die phasische Akti-

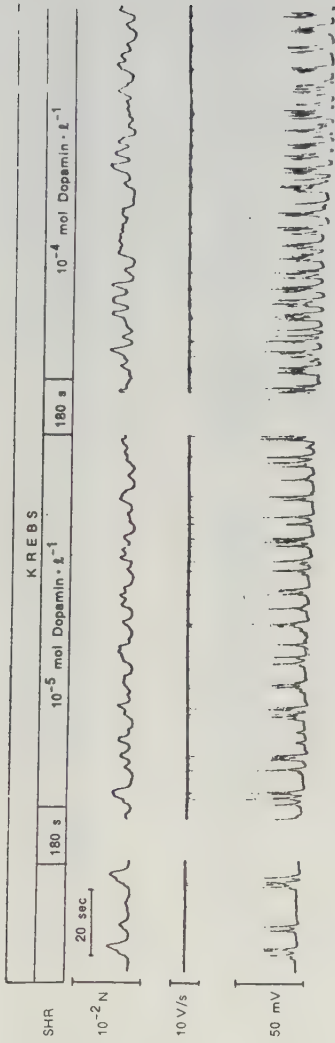
vität kommt zum Erliegen. Beim Präparat der SHR steigt die tonische Komponente ebenfalls an, die phasische Aktivität bleibt jedoch erhalten. Es sind unregelmäßige Einzelkontraktionen ohne Ruheintervalle erkennbar.

Bei Anwesenheit von 10^{-3} mol Dopamin $\cdot \ell^{-1}$ im Inkubationsmedium führt die Applikation von 10^{-6} mol Phentolamin $\cdot \ell^{-1}$ zu einem Wiederanstieg des RMP. Es beträgt dann bei der Pfortader der normotonen Ratte -58,3 mV und beim hypertensiven Präparat -55,9 mV. Die Spikeamplitude erhöht sich beim WKY-Präparat auf 44,2 mV, die der SHR-Präparate steigt sehr langsam auf den Wert von 38,5 mV an. Es kommt zu einem Wiederauftreten der Bursts, wobei die Frequenz der Spikes in den Bursts normale Werte erreicht. Die maximale An- und Abstiegsgeschwindigkeit nimmt wieder zu. Bei der normotonen Ratte geschieht dies alles innerhalb einer Minute, während es bei den Präparaten der spontan hypertensiven Ratten etwa 5 Minuten dauert.

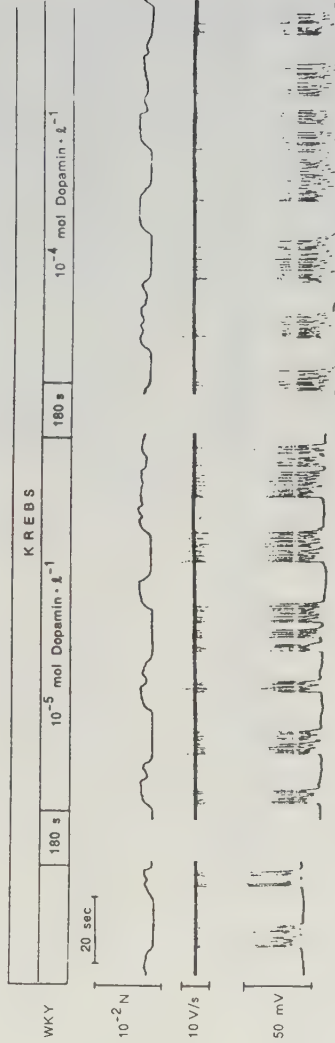
WKY- und SHR-Präparate zeigen nach Phentolamin-Applikation übereinstimmendes Verhalten bezüglich ihrer mechanischen Aktivität: der Ruhetonus geht auf seinen Normwert zurück und die phasische Aktivität tritt wieder regelmäßig mit dazwischen liegenden Ruheintervallen auf.

Zusammenfassend kann festgestellt werden, daß Dopamin erst ab einer sehr hohen Konzentration (10^{-3} mol $\cdot \ell^{-1}$) eine deutliche Wirkung auf die Spontanaktivität der V. portae der Ratte ausübt. Diese äußert sich in einem Übergang der Bursts in Einzelspikes und einer leichten Membrandepolarisation, wobei diese beim Präparat der spontan hypertensiven Ratte deutlicher ausgeprägt ist.

Phentolamin in einer geringen Dosierung (10^{-6} mol $\cdot \ell^{-1}$) hebt die durch Dopamin hervorgerufenen Veränderungen des Spontanaktivitätsmusters innerhalb kurzer Zeit vollständig auf. SHR- und WKY-Präparate zeigen dabei weitgehend übereinstimmendes Verhalten.



12a



12b

Abb. 12a und b: siehe Abb. 13a und b.

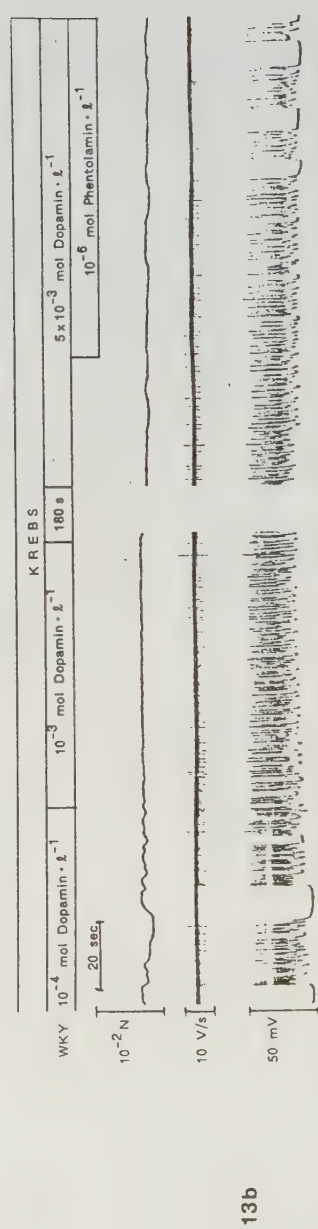
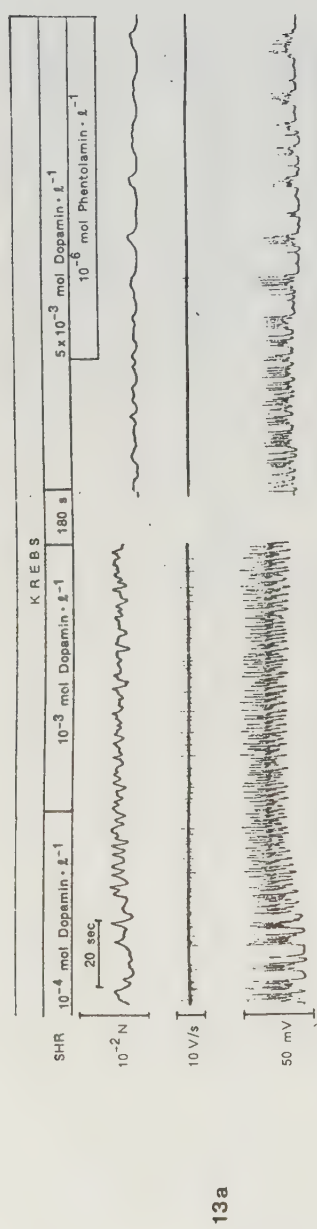


Abb. 12a, b und 13a, b: Originalregistrierung der elektrischen und mechanischen Spontanaktivität der isolierten V. portae nach Zugabe steigender Konzentrationen von Dopamin und der Effekt einer darauffolgenden Phentolaminapplikation.

4.8. Die Wirkung von Adrenalin auf die mit Prazosin vorbehandelte Pfortadermuskulatur normotoner und spontan hypertensiver Ratten

Prazosin, ein spezifischer α_1 -Rezeptorenblocker, wurde in verschiedenen Konzentrationen der Inkubationslösung zugegeben (Abb. 14a, b; 15a, b). Bei Konzentrationen von 10^{-7} und 10^{-6} mol Prazosin $\cdot$ l $^{-1}$ ändert sich zunächst sehr wenig. Das RMP steigt um etwa 5 mV an. Die Frequenz der Bursts sowie die der Spikes bleibt ebenso wie die maximale An- und Abstiegsgeschwindigkeit konstant. Die Amplitude der Spikes erhöht sich geringfügig um ca. 4 mV. WKY- und SHR-Präparate zeigen dabei übereinstimmendes Verhalten.

Bei weiterer Konzentrationserhöhung von 10^{-5} auf 10^{-4} mol Prazosin $\cdot$ l $^{-1}$ nimmt die Amplitude der Spikes weiter zu, bei den WKY-Präparaten um 15 mV auf 60 mV, während gleichzeitig das RMP den Wert von -65,2 mV erreicht. Die Burstfrequenz verringert sich deutlich, die Frequenz der Aktionspotentiale in den Bursts steigt stark an. Die maximale An- und Abstiegsgeschwindigkeit erhöht sich um etwa 50 % des Ausgangswertes.

Bei der V. portae der spontan hypertensiven Ratte steigt das RMP auf -70,2 mV an. Die Amplitude der Spikes erhöht sich auf 52,2 mV. Die Burstfrequenz wird bei gleichzeitiger Frequenzsteigerung der Aktionspotentiale reduziert. Die maximale An- und Abstiegsgeschwindigkeit unterliegt hier im Gegensatz zu den WKY-Präparaten keiner so wesentlichen Veränderung.

Die mechanische Aktivität erfährt eine Steigerung der Kontraktionskraft um 10 % (WKY) bzw. 50 % (SHR) bei gleichzeitiger Frequenzabnahme um ca. 20 % (WKY und SHR).

Bei Anwesenheit von 10^{-4} mol Prazosin $\cdot$ l $^{-1}$ im Inkubationsmedium wurde Adrenalin in einer Konzentration von 10^{-7} , 10^{-6} und 10^{-5} mol $\cdot$ l $^{-1}$ ins Organbad appliziert. Die Gefäßmuskulatur normotoner Ratten läßt unter diesen Bedingungen einen geringen Anstieg des RMP und eine schrittweise Reduzierung der Spikeamplituden sowie der maximalen An- und Abstiegsgeschwindigkeit erkennen. Die genauen Werte sind aus der Tabelle 4 ersichtlich.

Die elektrische Aktivität der Pfortadermuskulatur spontan hypertensiver Ratten unterliegt bei Applikation von Adrenalin einer deutlicheren Änderung. So tritt bereits nach Zugabe von 10^{-7} mol Adrenalin $\cdot$ l $^{-1}$ eine Depolarisation der

Zellmembran ein, die sich bis zur Konzentration von 10^{-5} mol Adrenalin $\cdot \text{l}^{-1}$ noch steigert, so daß hier schließlich ein RMP von $-45,4$ mV vorliegt. Die Bursts lösen sich auf und es stellt sich eine Dauerspikeaktivität mit einer Frequenz von $40 \cdot \text{min}^{-1}$ ein. Die Amplitude der Einzelspikes geht von $52,2$ auf 37 mV zurück. Ebenso fällt die maximale An- und Abstiegsgeschwindigkeit der Spikes deutlich ab.

Während die mechanische Aktivität der normotonen Präparate in unregelmäßige Kontraktionskomplexe mit geringerer Intensität und erhöhter tonischer Spannung übergeht, bleibt bei der Pfortadermuskulatur spontan hypertensiver Ratten die tonische Spannungskomponente erhalten. Die Kontraktionskraft fällt um 40% ab bei gleichzeitiger Steigerung der Anzahl der Einzelkontraktionskomplexe um 30% .

In Tabelle 4 sind die genauen Werte der einzelnen Parameter bei den verschiedenen Konzentrationsstufen dargestellt.

Tab. 4: Die Änderungen der Werte des Ruhemembranpotentials und der Aktionspotentiale nach Zugabe von Prazosin und Adrenalin

	RMP. (mV)		AP Ampl. (mV)		AP Frequenz ($1/\text{min}^{-1}$)	
	WKY	SHR	WKY	SHR	WKY	SHR
KREBS	-44,2	-49,9	40,4	48,3	50,3	55,9
Prazosin 10^{-7}	-45,1	-52,7	43,1	49,1	50,6	56,3
Prazosin 10^{-6}	-46,3	-54,7	44,9	50,3	50,9	55,8
Prazosin 10^{-5}	-62,9	-60,3	58,8	51,1	82,1	59,3
Prazosin 10^{-4}	-65,2	-70,0	60,2	52,2	83,6	65,7
Prazosin 10^{-4}						
Adrenalin 10^{-7}	-63,8	-62,9	54,3	46,7	75,2	40,9
Prazosin 10^{-4}						
Adrenalin 10^{-6}	-62,1	-56,7	48,7	40,8	70,8	41,2
Prazosin 10^{-4}						
Adrenalin 10^{-5}	-60,1	-45,4	40,2	37,2	66,3	40,7

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß der α_1 -Blocker Prazosin in steigender Dosierung (bis $10^{-4} \text{ mol} \cdot \text{l}^{-1}$) an beiden Präparaten eine Steigerung der elektrischen und mechanischen Spontanaktivität hervorruft. Die Applikation von Adrenalin (bis $10^{-5} \text{ mol} \cdot \text{l}^{-1}$) bewirkt bei Anwesenheit von Prazosin im Inkubationsmedium an der Vena portae der normotensiven Ratte nur eine geringe Membrandepolarisation und eine Abnahme der Spikeamplitude und der Kontraktionskraft. Die SHR-Präparate zeigen hingegen wesentlich deutlichere Veränderungen: die Bursts gehen in Einzelspikes über, die Membrandepolarisation beträgt über 25 mV, und die Abnahme der Spikeamplitude sowie auch der Kontraktionskraft sind erheblich stärker ausgeprägt.

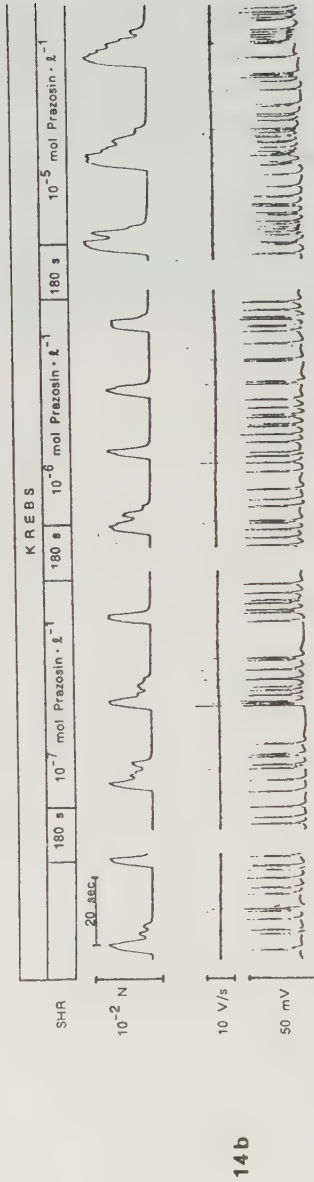
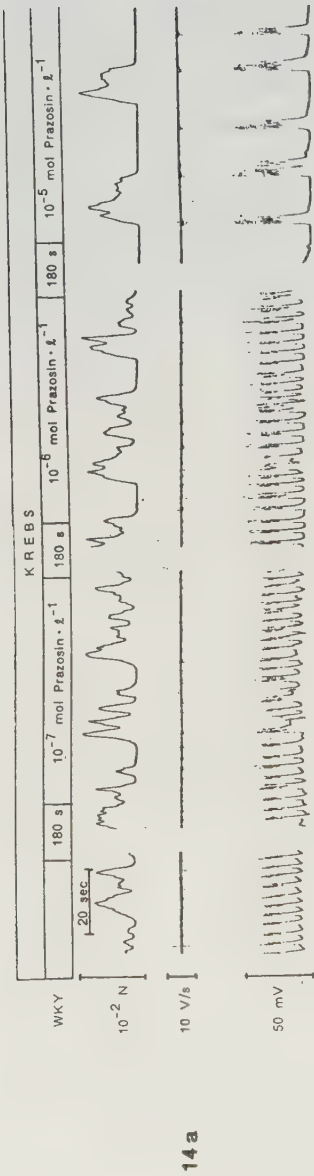


Abb. 14a und b: siehe Abb. 15a und b.

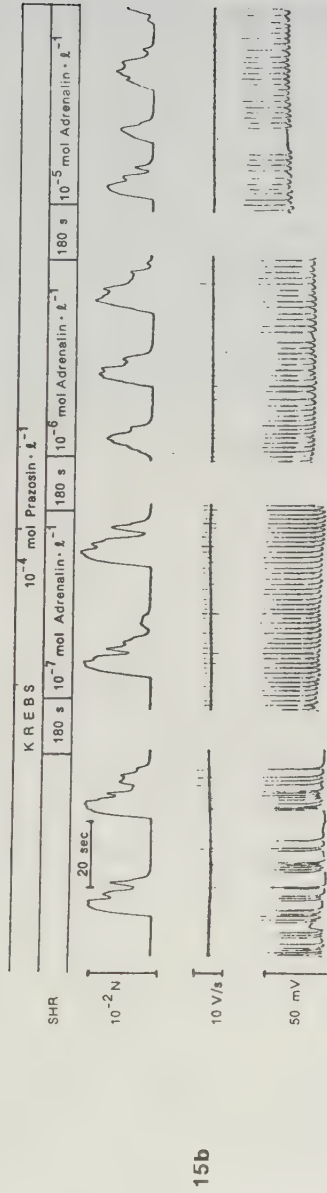
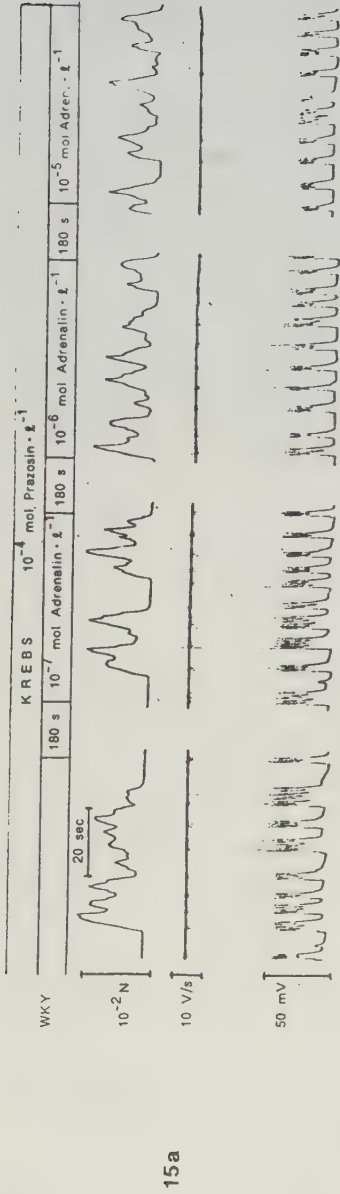


Abb. 14a, b und 15a, b: Originalregistrierung der elektrischen und mechanischen Spontanaktivität der isolierten Vportae nach Zugabe steigender Konzentrationen von Prazosin und anschließender Adrenalinapplikation in steigender Dosierung.

4.9. Die Wirkung von Yohimbin auf die isolierte Pfortader normotoner und spontan hypertensiver Ratten sowie deren Beeinflußbarkeit durch Noradrenalin

Der Effekt von Yohimbin, einem spezifischen α_2 -Rezeptorenblocker, auf die Spontanaktivität der Rattenpfortader ist in Abb. 16a und 16b dargestellt. Nach Applikation von Yohimbin unterliegen weder das RMP noch die Amplitude der Aktionspotentiale einer deutlichen Veränderung. SHR- und WKY-Präparate zeigen dabei ein übereinstimmendes Verhalten. Die Bursts werden bei einer Konzentration von $10^{-5} \text{ mol} \cdot \text{l}^{-1}$ Yohimbin bei den normotonen Präparaten verlängert, während sie bei den SHR-Präparaten kürzer werden. Die Frequenz der Spikes in den Bursts nimmt um 28 % (WKY) bzw. 32 % (SHR) ab. Bei einer Konzentration von $10^{-4} \text{ mol} \cdot \text{l}^{-1}$ gehen die Bursts in Einzel- oder Doppelspikes über. Die maximale An- und Abstiegsgeschwindigkeit der Spikes ist deutlich reduziert.

Bei der mechanischen Aktivität bleibt der Ruhetonus erhalten und die phasische Aktivität verringert sich, bis sie bei der Konzentration von $10^{-4} \text{ mol} \cdot \text{l}^{-1}$ Yohimbin nicht mehr registrierbar wird.

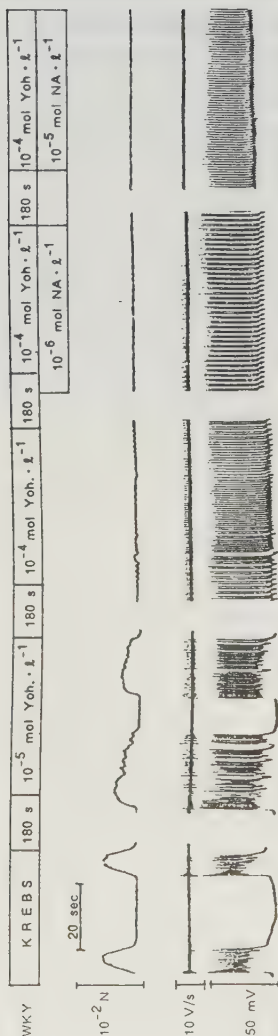
Nach Zugabe von $10^{-6} \text{ mol} \cdot \text{l}^{-1}$ bzw. $10^{-5} \text{ mol} \cdot \text{l}^{-1}$ Noradrenalin fällt das RMP der V. portae der WKY jeweils um 4 mV auf -49,4 mV. Das RMP der Pfortader der SHR bleibt zunächst konstant und steigt dann um 7 mV auf -65,6 mV an. Die Amplitude der Aktionspotentiale fällt bei beiden Präparaten (WKY: um 7 mV auf 44 mV; SHR: um 16 mV auf 28 mV). Die Frequenz der Aktionspotentiale, die unverändert als Einzelspikes auftreten, bleibt bei der V. portae der normotonen Ratte konstant. Bei der spontan hypertensiven Ratte bleibt die Frequenz bei der Konzentration von $10^{-6} \text{ mol} \cdot \text{l}^{-1}$ Noradrenalin unverändert, steigt dann aber um 50 % an. Die maximale An- und Abstiegsgeschwindigkeit ist gegenüber der Konzentrationsstufe von $10^{-4} \text{ mol} \cdot \text{l}^{-1}$ Yohimbin bei beiden Präparaten um etwa 60 % reduziert.

Während die phasische Komponente des mechanischen Kontraktionsgeschehens bei beiden Spezies erlischt, bleibt der tonische Anteil erhalten.

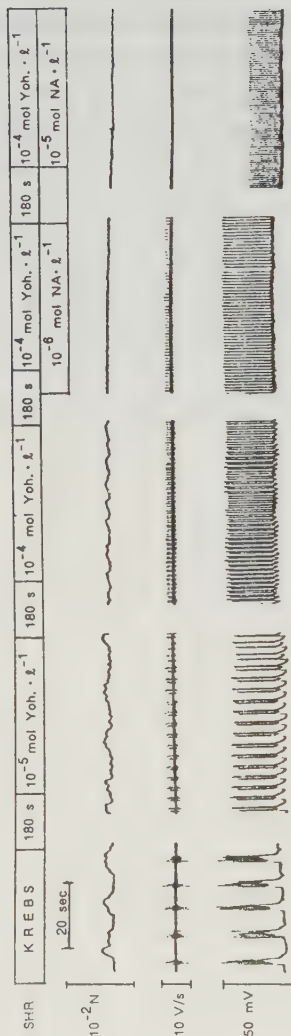
Zusammenfassend kann festgestellt werden, daß die Zugabe des α_2 -Rezeptorenblockers Yohimbin bei der V.portae der Ratte zu einem Übergang der Bursts in Einzelspikes bei unverändertem RMP und Spikeamplitude führt. Dieser Übergang in die Einzelspikeaktivität erfolgt beim normotonen Präparat über eine Verlängerung der Bursts, bei der V.portae der SHR hingegen über eine Verkürzung der Bursts.

Die mechanische Aktivität kommt zum Erliegen.

Die Applikation von Noradrenalin bei Anwesenheit von Yohimbin im Inkubationsmedium bewirkt weder eine Reaktivierung der phasischen noch der tonischen Komponente der mechanischen Spontanaktivität. Während das RMP der V.portae der WKY leicht reduziert wird, kommt es am Präparat der SHR zu einer geringen Hyperpolarisation. Die Amplitude der Aktionspotentiale fällt bei beiden Präparaten deutlich ab.



16a



16b

Abb. 16a und b: Originalregistrierung der elektrischen und mechanischen Spontanaktivität der isolierten V. portae nach Zugabe steigender Yohimbin-Dosen und der Effekt einer darauffolgenden Noradrenalin-applikation in zwei verschiedenen Konzentrationen.

4.10. Die Wirkung von Acetylcholin in verschiedenen Konzentrationen auf die elektrische Spontanaktivität der isolierten Rattenpfortader und deren Verhalten bei darauffolgender Atropin-Zugabe

Die Abb. 17a-f zeigen die Originalregistrierungen dieser Versuche. In die Inkubationslösung wurde stufenweise Acetylcholin in den Konzentrationen 10^{-6} bis $6 \times 10^{-4} \text{ mol} \cdot \ell^{-1}$ zugegeben. Das RMP beginnt ab einer Konzentration von Acetylcholin $10^{-6} \text{ mol} \cdot \ell^{-1}$ kontinuierlich abzunehmen, so daß es bei $10^{-4} \text{ mol} \cdot \ell^{-1}$ einen Wert von -28 mV annimmt und bei $6 \times 10^{-4} \text{ mol} \cdot \ell^{-1}$ Acetylcholin im Inkubationsmedium nur noch -2 mV beträgt. Ähnlich verhält sich die Amplitude der Aktionspotentiale, die von $46,2 \text{ mV}$ in normaler KREBS-Lösung kontinuierlich abnimmt, bis sie bei einer Acetylcholin-Konzentration von $6 \times 10^{-4} \text{ mol} \cdot \ell^{-1}$ nicht mehr registrierbar ist. Die Bursts, die anfänglich mit einer Frequenz von $3,8 \cdot \text{min}^{-1}$ generiert werden, treten ab einer Konzentration von $10^{-5} \text{ mol Acetylcholin} \cdot \ell^{-1}$ doppelt so häufig auf und verschwinden bei der nächsten Konzentrationsstufe von $10^{-4} \text{ mol Acetylcholin} \cdot \ell^{-1}$ ganz. Statt ihrer sind Einzelspikes mit einer Frequenz von $75 \cdot \text{min}^{-1}$ zu beobachten. Diese Frequenz bleibt bis zum vollständigen Verschwinden der Spikes erhalten. Die maximale An- und Abstiegsgeschwindigkeit verringert sich von durchschnittlich $5,56 \text{ V} \cdot \text{sec}^{-1}$ kontinuierlich, bis sie bei einer Konzentration von $3 \times 10^{-4} \text{ mol} \cdot \ell^{-1}$ Acetylcholin nicht mehr registrierbar ist.

Die Kontraktionskraft steigert sich zunächst, gleichzeitig wird die Dauer der Einzelkontraktionskomplexe länger. Die tonische Komponente der mechanischen Spontanaktivität bleibt unbeeinflusst. Bei einer Konzentration des Acetylcholins von $10^{-4} \text{ mol} \cdot \ell^{-1}$ steigt diese ebenfalls an und die einzelnen Kontraktionskomplexe gehen in unregelmäßige Kontraktionen mit deutlich reduzierten Amplituden über.

Gibt man zu dieser, $6 \times 10^{-4} \text{ mol} \cdot \ell^{-1}$ Acetylcholin enthaltende KREBS-Lösung $10^{-6} \text{ mol Atropin} \cdot \ell^{-1}$, so laufen innerhalb von 5 Minuten sämtliche nach Acetylcholin-Einwirkung beschriebenen Veränderungen des Spontanaktivitätsmusters der Rattenpfortader in umgekehrter Reihenfolge ab.

Das RMP steigt wieder an, ebenso die Amplitude der Spikes. Die anfangs erscheinenden Einzelspikes gehen im weiteren Verlauf in Bursts über, die maximale An- und Abstiegsgeschwindigkeit nimmt zu bis zum Erreichen ihres Normwertes.

Der Tonus der glatten Gefäßmuskelzelle fällt nach Atropinzugabe ab und es tritt eine regelmäßige phasische Spontanaktivität auf, wie sie unter Normbedingungen zu beobachten ist.

Zusammenfassend läßt sich feststellen, daß Acetylcholin eine biphasische Wirkung auf die mechanische Aktivität der Pfortader ausübt. Einer anfänglichen Steigerung der Kontraktionskraft bei erhaltenem Ruhetonus folgt eine deutliche Reduzierung des phasischen Anteils am Kontraktionsgeschehen bei gleichzeitiger Erhöhung der tonischen Spannung.

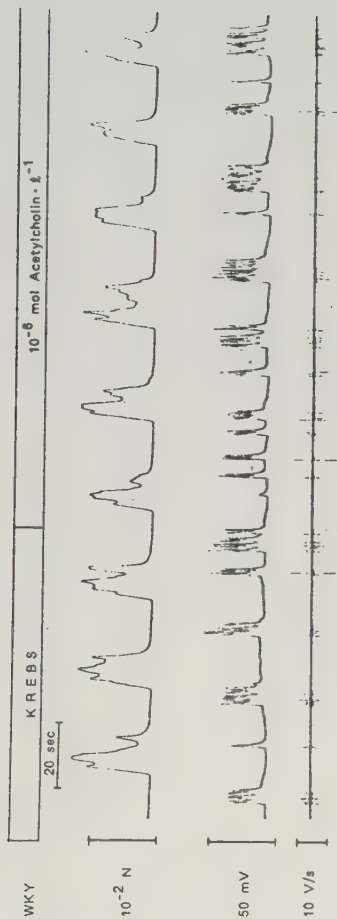
Die elektrische Aktivität wird durch steigende Acetylcholin-Konzentrationen abgeschwächt, bis sie schließlich nicht mehr registrierbar ist.

Die darauffolgende Atropingabe bewirkt eine Reversion der durch Acetylcholin hervorgerufenen Veränderungen des Spontanaktivitätsmusters innerhalb weniger Minuten auf die Normwerte, was für einen kompetitiven Antagonismus zwischen Acetylcholin und Atropin spricht.

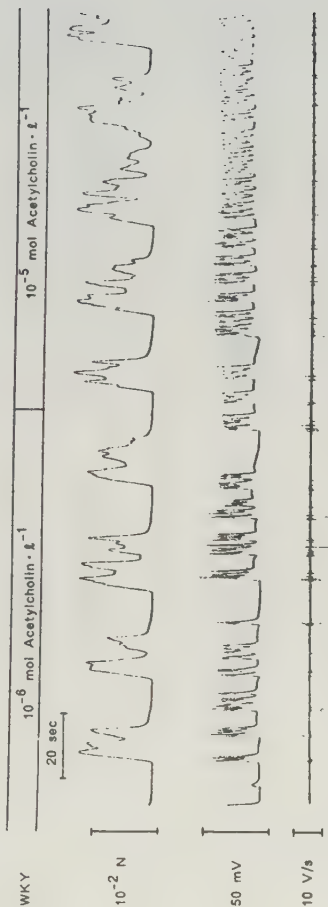
Tab. 5: Änderungen des RMP und der Aktionspotentiale nach Zugabe von Acetylcholin und Atropin

	RMP (mV)	Ap Amplitude (mV)	Burst- frequenz (min ⁻¹)
KREBS	-58,2	46,2	3,8
ACh 10 ⁻⁶	-55,9	41,6	5,1
ACh 10 ⁻⁵	-42,3	38,8	8,8
ACh 10 ⁻⁴	-28,5	22,3	-
ACh 3 x 10 ⁻⁴	-11,8	10,8	-
ACh 6 x 10 ⁻⁴	- 2,0	0,0	-
+Atropin 10 ⁻⁶	-40,7	37,8	3,4

ACh = Acetylcholin (mol · l⁻¹)

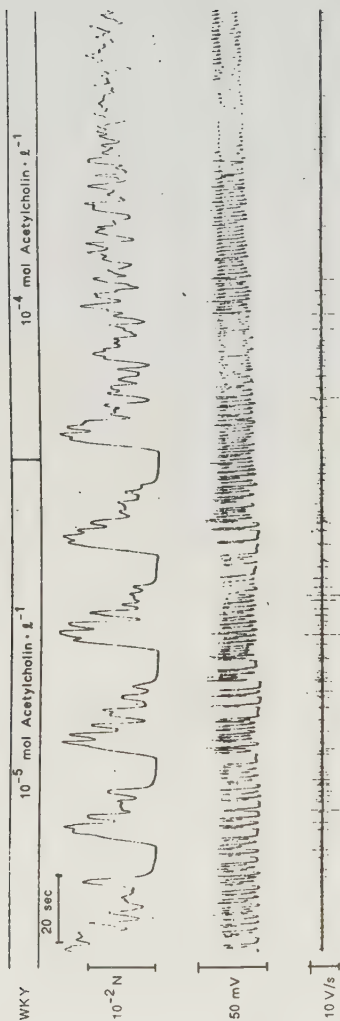


17a

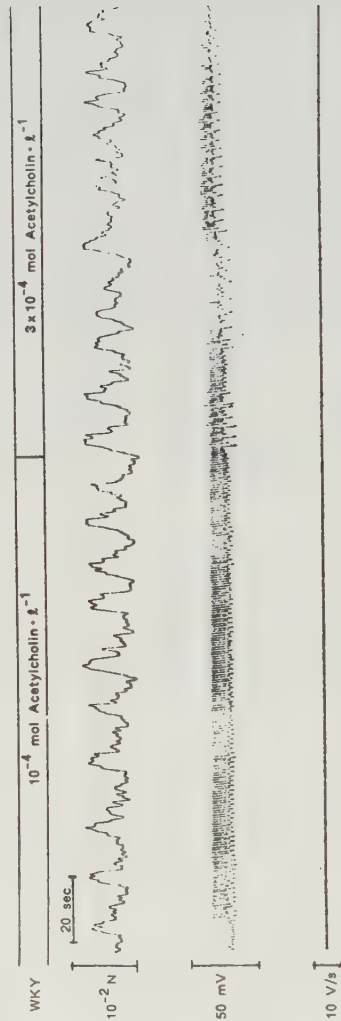


17b

Abb. 17a und b: siehe Seite 79.

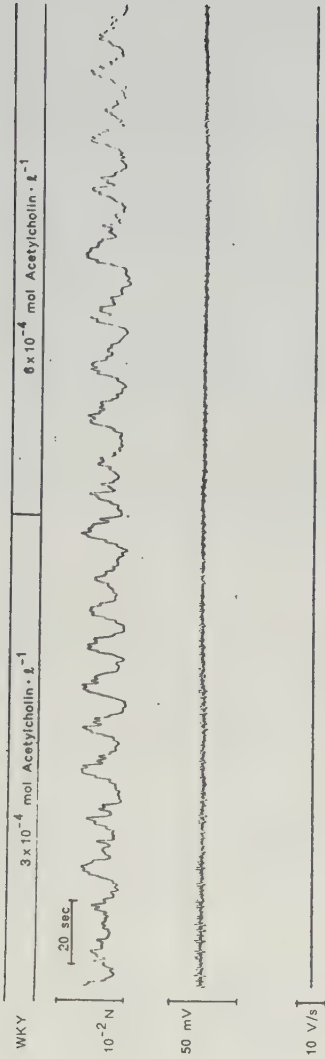


17c

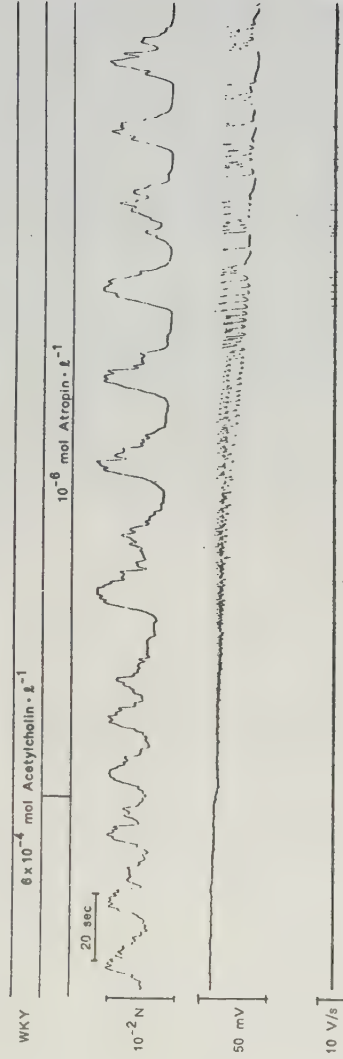


17d

Abb. 17c und d: siehe Seite 79.



17e



17f

Abb. 17a bis f:

Fortlaufende Originalregistrierung der elektrischen und mechanischen Spontanaktivität der isolierten V. portae nach Zugabe steigender Konzentrationen von Acetylcholin und der Effekt einer anschließenden AtropinApplikation.

4.11. Die Wirkung von Atropin auf die mit Carbachol vorbehandelte V. portae normotoner und spontan hypertensiver Ratten

Die Abb. 18a-d zeigen die Wirkung von Carbachol auf die isolierte V. portae der normotonen und spontan hypertensiven Ratte. Bei einer Konzentration von 10^{-7} mol Carbachol $\cdot$ l $^{-1}$ bleibt bei den normotonen Präparaten das RMP von -58,2 mV zunächst unverändert, sinkt jedoch bei einer Konzentration des Carbachols von 10^{-6} mol $\cdot$ l $^{-1}$ auf -49,5 mV ab und bleibt dann bis zu einer Konzentration des Carbachols von 5×10^{-5} mol $\cdot$ l $^{-1}$ konstant. An der V. portae der spontan hypertensiven Ratte steigt das RMP bei einer Konzentration des Carbachols von 10^{-7} mol $\cdot$ l $^{-1}$ zunächst auf -66,8 mV an, bleibt bei weiterer Steigerung der Carbachol-Dosis konstant, um bei einer Carbachol-Konzentration von 5×10^{-5} mol $\cdot$ l $^{-1}$ auf -54,3 mV abzufallen. Die Amplitude der Aktionspotentiale, die bei beiden Stämmen bis zu einer Konzentration von 10^{-6} mol $\cdot$ l $^{-1}$ als Bursts, später als Einzelspikes auftreten, bleiben bis zu dieser Konzentration unverändert. Ab 10^{-5} mol Carbachol $\cdot$ l $^{-1}$ nimmt die Amplitude ab (WKY: -12,2 mV; SHR: -18,1 mV). Die Frequenz der Aktionspotentiale ist bei beiden Präparaten rückläufig, steigert sich dann ab einer Konzentration von 10^{-6} mol Carbachol $\cdot$ l $^{-1}$ im Organbad. Nachdem die Bursts in Einzelspikes übergegangen sind, bleibt die Frequenz der Aktionspotentiale bei beiden Präparaten unverändert. Die maximale An- und Abstiegsgeschwindigkeit bleibt bei beiden konstant und verringert sich dann sehr stark auf Werte von 2,1 V $\cdot$ sec $^{-1}$ (WKY) bzw. 1,5 V $\cdot$ sec $^{-1}$ (SHR) (5×10^{-5} mol Carbachol $\cdot$ l $^{-1}$).

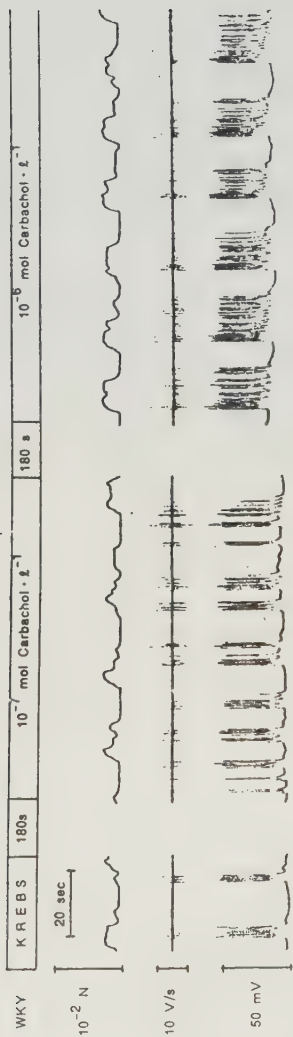
Die tonische Komponente der mechanischen Aktivität erhöht sich ab einer Konzentration von 10^{-5} mol Carbachol $\cdot$ l $^{-1}$, während gleichzeitig die regelmäßigen phasischen Kontraktionen in unregelmäßige Einzelaktionen übergehen.

Bei Applikationen von 10^{-7} mol Atropin $\cdot$ l $^{-1}$ in das Carbachol enthaltende Inkubationsmedium erfolgt eine Reversion der unter Carbachol-Einwirkung hervorgerufenen Veränderungen des Spontanaktivitätsmusters. Das RMP kehrt auf normale Werte zurück, die Amplitude der Aktionspotentiale erhöht sich wieder, die Einzelspikeaktivität geht in Bursts über, wobei es bei den spontan hypertensiven Präparaten wesentlich länger dauert, bis die andeutungsweise erscheinenden Bursts, die aus 1-2 Spikes bestehen, in mehrgipfelige Bursts übergehen. Die

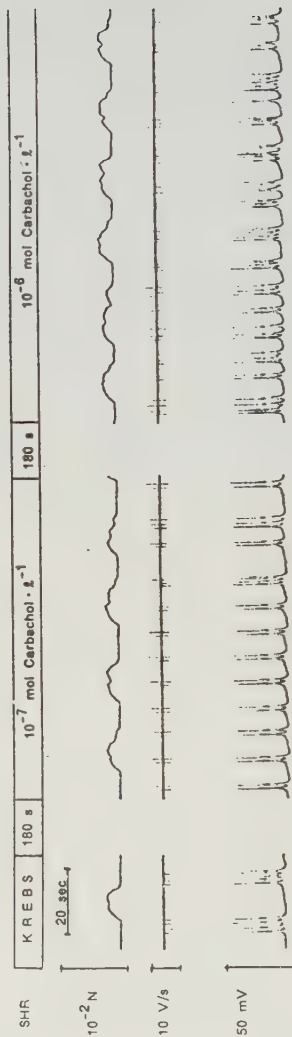
Frequenz der Spikes im Burst kehrt bei den normotonen Präparaten innerhalb einer Minute zum Ausgangswert zurück, während es bei den Präparaten der spontan hypertensiven Tiere ca. 5 Minuten dauert. Die maximale An- und Abstiegsgeschwindigkeit kehrt ebenfalls bei der Gefäßmuskulatur der WKY schneller auf ihren Ausgangswert zurück.

Die mechanische Aktivität normalisiert sich bei beiden Präparaten gleich schnell. Der Ruhetonus senkt sich und es treten regelmäßige phasische Aktivitäten mit dazwischen liegenden Ruheintervallen auf.

Zusammenfassend läßt sich feststellen, daß Carbachol, ähnlich wie Acetylcholin, eine biphasische Wirkung auf die Spontanaktivität der Pfortader zeigt. Dabei reagiert die V.portae der SHR empfindlicher als das entsprechende WKY-Präparat. Die anschließende Applikation von Atropin bewirkt bei WKY und SHR gleichermaßen eine Reversion der durch Carbachol hervorgerufenen Veränderungen des Spontanaktivitätsmusters.



18 a



18 b

Abb 18a und b: siehe Seite 83.

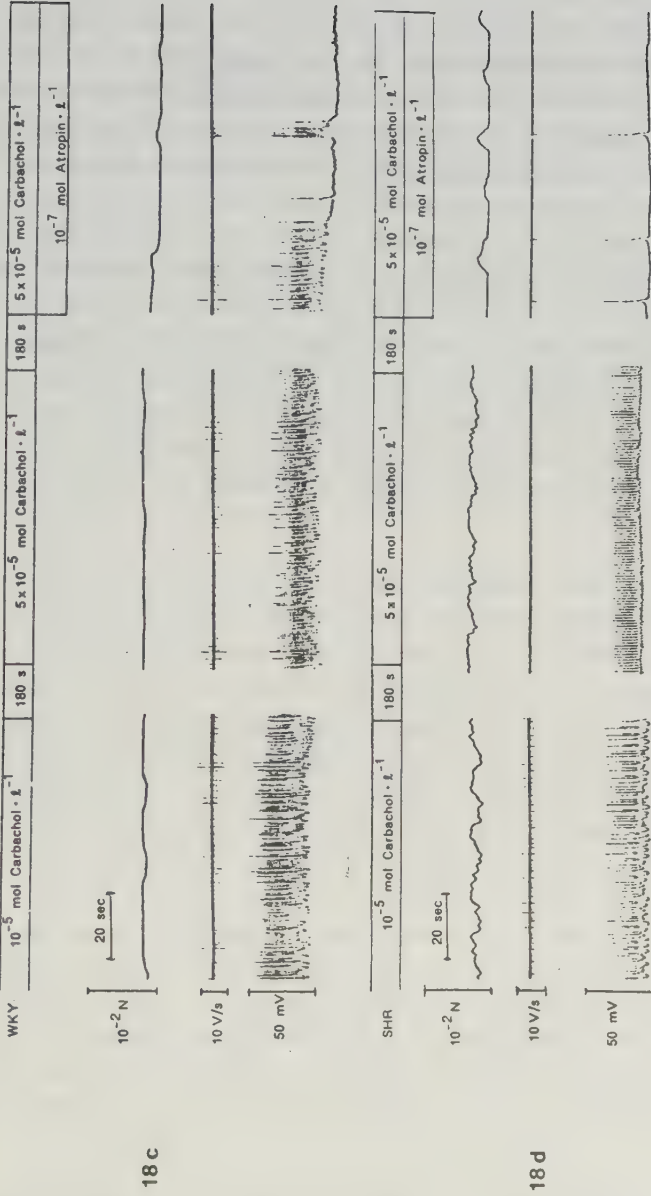


Abb. 18a bis d: Originalregistrierung der elektrischen und mechanischen Spontanaktivität der isolierten V. portae nach Zugabe von Carbachol in steigender Konzentration und der Effekt einer anschließenden Atropinapplikation.

5. Diskussion

In den vorliegenden Untersuchungen wurde die elektrische Aktivität der Pfortader normotoner (WKY) und spontan hypertensiver Ratten (SHR) verglichen. Das Verhalten der isolierten V.portae beider Stämme wurde in isoosmolarer KREBS-Lösung bei verschiedenen Temperaturen, unterschiedlichen Calcium-Konzentrationen und nach Zugabe verschiedener Pharmaka (Sympatho- und Parasympathomimetika bzw. -lytika) im Organbad vergleichend untersucht. Als Methode wurde die intrazelluläre Ableitung durch eine Glasmikroelektrode mit reduziertem Spitzenpotential gewählt. In den letzten Jahren ist diese Methode auch von KÖLLING (128, 129), GORMANN (86), EDLER (65) und anderen (67, 81, 176) angewandt worden. Nach KÖLLING (129) macht es nur diese intrazelluläre Meßtechnik möglich, das Membranpotential und seine langsamen und raschen Veränderungen absolut zu bestimmen und ist damit allen extrazellulären Methoden, die nur die Registrierung relativer Werte erlauben, weit überlegen.

Die Schwierigkeit, die hier vorliegende Arbeit mit den Ergebnissen anderer Labors zu vergleichen, liegt zum einen an den relativ wenigen Arbeiten, die mittels intrazellulärer Mikroelektroden-Meßtechnik an Pfortaderpräparaten durchgeführt wurden, obwohl die Technik bereits 1954 von BÜLBRING (33) beschrieben wurde. Zum anderen wurde das venöse Blutgefäßsystem der SHR von den meisten Untersuchern zugunsten des arteriellen Systems vernachlässigt. EDLER (65) hat in derselben Arbeitsgruppe ebenfalls vergleichende Untersuchungen an der V.portae der normo- und spontan hypertensiven Ratte mittels intrazellulärer Meßmethoden durchgeführt.

Nach schonender Präparation und Fixation des Präparates auf dem Halter (Abb.1) zeigt die isolierte Pfortader sowohl der normotonen wie auch der spontan hypertensiven Ratte elektrische Spontanaktivität. Diese tritt bei einigen Präparaten im Minutenrhythmus auf, d.h. als Bursts auftretende Spikes wechseln mit Ruhephasen ab. Dieser Minutenrhythmus wird weiter untergliedert von einem basalen organspezifischen Rhythmus (BOR) sowie einem Sekundenrhythmus.

Einige Präparate sowohl der normotonen wie auch der spontan hypertensiven Ratten zeigen vorwiegend den BOR ohne das Auftreten von minutenrhythmischen

Modulationen. Sowohl GOLENHOFEN und v. LOH (81) wie auch ERNST (67) und GORMANN (86) sahen an der V.portae des Meerschweinchens, EDLER (65) an der Rattenpfortader diese Dauerspikeaktivität an einem geringen Teil der Präparate. Sie halten das Auftreten der Minutenrhythmik für einen Indikator sachgemäßer Präparation und physiologischer Reaktionsfähigkeit des isolierten Organpräparates und interpretieren Ergebnisse, die an Präparaten mit Dauerspikeaktivität gewonnen wurden, mit Vorsicht.

Das Ruhemembranpotential der V.portae der normotonen Ratte hat einen durchschnittlichen Wert von $-57,68 \pm 5,14$ mV, der Wert des RMP der V.portae der spontan hypertensiven Ratte unterscheidet sich von diesem nur unwesentlich und beträgt $-57,65 \pm 5,18$ mV. Es ist schwierig, diese Werte denen anderer Autoren entgegenzusetzen, da nur EDLER vergleichende Untersuchungen der V.portae normotoner und spontan hypertensiver Ratten durchgeführt hat. Für das RMP der WKY ermittelt er einen Wert von $-55,7$ mV, das durchschnittliche RMP der V.portae der SHR gibt er mit $-50,4$ mV an.

FUNAKI et al. (73) geben für das intrazellulär gemessene RMP der Pfortader der normotonen Ratte Werte zwischen -30 und -65 mV an. ERNST (65) beschreibt das RMP der V.portae des Meerschweinchens mit $-58,9 \pm 3,3$ mV, einem Wert, den auch GORMANN (86) in seinen Arbeiten ermittelt hat. Der relativ hohe Wert des RMP ist ein Hinweis dafür, daß die in der vorliegenden Arbeit verwendeten Glasmikroelektroden eine saubere Penetration in die Zelle gewährleisten, ohne diese in größerem Ausmaße zu verletzen und Leckströme zu verursachen. Der relativ geringe Unterschied im RMP der V.portae der normotonen und spontan hypertensiven Ratte steht in Einklang mit elektrophysiologischen Untersuchungen von HERMSMEYER (98), der feststellt, daß sich das RMP der Schwanzarterie normotoner und spontan hypertensiver Ratten nicht unterscheidet.

Das Membranpotential der V.portae ist nicht stabil, sondern unterliegt spontan auftretenden charakteristischen Schwankungen. Dabei unterscheidet man langsame und schnelle Änderungen des Membranpotentials.

Die slow waves sind minutenrhythmische sinusförmige Fluktuationen des Membranpotentials und stellen die langsamen Depolarisationen und Repolarisationen der Zellmembran dar. Die Frequenz dieser Potentialänderungen liegt bei der V.portae der normotonen Ratte bei $3,58 \cdot \text{min}^{-1}$. An den Präparaten der spontan

hypertensiven Ratte treten diese slow waves wesentlich häufiger auf ($10,89 \cdot \text{min}^{-1}$). In der Frequenz der slow waves liegt einer der wesentlichen Unterschiede im Verhalten der Pfortader normotoner und spontan hypertensiver Ratten; denn während des Ablaufs der slow waves werden die Spikes in Form von Salven abgefeuert. Aus diesen beiden Komponenten ergeben sich die Bursts, die bei normotonen und spontan hypertensiven Präparaten mit dementsprechend unterschiedlicher Frequenz auftreten. Diesen Unterschied sieht auch EDLER (65) in seinen Untersuchungen, der für das Auftreten der slow waves für die V.portae der WKY eine Frequenz von $3,5 \cdot \text{min}^{-1}$ angibt, während der Wert für die Pfortader der SHR bei $8,5 \cdot \text{min}^{-1}$ liegt.

Die Amplitude der slow waves beträgt bei der V.portae der normotonen Ratte $17,27 \pm 3,8$ mV, während sie bei der spontan hypertensiven Ratte nur einen Wert von $14,25 \pm 3,70$ mV erreicht. Auch diese Werte korrelieren mit den Ergebnissen von EDLER (65), der Durchschnittswerte von 18,10 mV (WKY) und 11,16 mV (SHR) gemessen hat. Die Werte der slow waves der V.portae der normotonen Ratte sind auch hier höher als an den SHR-Pfortaderpräparaten.

Die Aktionspotentiale stellen die schnellen depolarisierenden Membranpotentialänderungen dar. Die Amplitude der Aktionspotentiale weist bei beiden Präparaten übereinstimmend einen Wert von ca. 47 mV auf. An der Pfortader des Meerschweinchens werden ebenfalls Werte dieser Größenordnung für die Amplitude der Aktionspotentiale angegeben (67, 81, 85). EDLER (65) hingegen gibt die Höhe des Aktionspotentials der V.portae der WKY mit 48,6 mV an, während er für das Aktionspotential der Pfortadermuskulatur der SHR einen Wert von 41,5 mV ermittelt. Zur Klärung der Differenz zwischen den hier gemessenen Werten für die Amplitude der Aktionspotentiale der SHR und den Werten EDLERs bedarf es noch weiterer Untersuchungen. Die Frequenz der Aktionspotentiale innerhalb der einzelnen Bursts ist bei den Präparaten der WKY um etwa 25% höher als bei der V.portae der SHR, was auch EDLER (65) in seinen Untersuchungen bestätigt. Betrachtet man jedoch die Frequenz der Aktionspotentiale über einen längeren Zeitraum, also über mehrere Bursts und Ruheintervalle hinweg, so stellt man fest, daß die Anzahl der Spikes am Präparat der SHR mit $65,44 \cdot \text{min}^{-1}$ um etwa 10% über dem Wert von $58,61 \cdot \text{min}^{-1}$ der V.portae der normotonen Ratte liegt. Diese Werte unterscheiden sich stark von denen EDLERs (65), der für die AP-Frequenz der V.portae der WKY einen Wert von $50,84 \cdot \text{min}^{-1}$ angibt, während er für die Pfortader der SHR einen

wesentlich geringeren Wert von $44,17 \cdot \text{min}^{-1}$ gefunden hat. Die in der vorliegenden Arbeit ermittelten Werte differieren nicht nur quantitativ, sondern auch qualitativ von den Werten EDLERs. Dieser Unterschied kann im jeweiligen Auswertungsmodus zu suchen sein. Die Standardabweichung dieses Parameters ist bei beiden Präparaten sehr hoch ($\pm 20 \cdot \text{min}^{-1}$).

Die maximale An- und Abstiegsgeschwindigkeit der Aktionspotentiale beider Präparate unterscheidet sich mit $5,63 \text{ V} \cdot \text{sec}^{-1}$ (WKY) bzw. $4,45 \text{ V} \cdot \text{sec}^{-1}$ (SHR) (max. Anstiegsgeschwindigkeit) und $3,78 \text{ V} \cdot \text{sec}^{-1}$ (WKY) bzw. $3,13 \text{ V} \cdot \text{sec}^{-1}$ (SHR) (maximale Abstiegsgeschwindigkeit) nur unwesentlich von den Ergebnissen EDLERs (65). Auch er fand an der Pfortader der WKY für beide Parameter höhere Werte als an den Gefäßmuskelpreparaten der SHR.

Die Bursts weisen an der V.portae der WKY eine Frequenz von $3,58 \cdot \text{min}^{-1}$ auf, während sie an der Pfortader der SHR dreimal häufiger auftreten ($10,89 \cdot \text{min}^{-1}$). Diesen deutlichen Unterschied zwischen den beiden Präparaten hat auch EDLER (65) in seinen Untersuchungen festgestellt.

Die Burstdauer ist bei der V.portae der normotonen Ratte mit 7,34 sec. fast doppelt so lang wie bei der spontan hypertensiven Ratte. Hier beträgt die Burstdauer nur 4,15 sec. Dies geht mit entsprechenden Ruhephasen einher, die bei der V.portae der normotonen Ratte 11,56 sec. und bei den spontan hypertensiven Präparaten nur 6,7 sec. dauern. Man kann also sagen, daß beim Präparat der normotonen Ratte auf einen relativ langen Burst ein relativ langes Ruheintervall folgt, während sich bei den SHR kurze Bursts mit ebenfalls kurzen Ruhephasen abwechseln. Diese Ergebnisse bestätigen die von EDLER ermittelten Werte, die von den unseren nur geringfügig abweichen.

Werden gleichzeitig die mechanische Kraftentwicklung des Gesamtpräparates und die elektrische Aktivität einer einzelnen Zelle aufgezeichnet, so erkennt man eine eindeutige Korrelation zwischen elektrischer und mechanischer Spontanaktivität. Dabei steht das RMP in Beziehung zum tonischen Spannungszustand, dem Basaltonus, die Spikegenerierung zur phasischen Aktivität des Präparates.

Die glatte Gefäßmuskulatur der V.portae normotoner Tiere zeigt eine weitgehende Synchronisation der mechanischen und elektrischen Aktivität, die auch ERNST (67) und GORMANNS (86) an der V.portae des Meerschweinchens sowie EDLER (65) an der Pfortader der normotonen Ratte bestätigen konnten. Dage-

gen ist das Auftreten der Bursts bei der V.portae der spontan hypertensiven Ratte dreimal höher als das der mechanischen Kontraktionen. Dabei findet man jedoch selten eine Konzentration der Bursts in Zeiten von Kontraktionen, sondern vielmehr ein kontinuierliches Auftreten der Bursts. EDLER (65) hat an der V.portae der SHR ebenfalls eine höher frequente elektrische als mechanische Aktivität festgestellt. Dieser Umstand beweist, daß die elektromechanische Kopplung bei den SHR-Präparaten sich auszeichnet durch:

1. Eine von normotonen Präparaten abweichende elektrische Aktivität (65)
2. Eine erhöhte Membranpermeabilität der SHR-Gefäße für Calcium (96, 113-118)
3. Eine unterschiedliche Aktivität der Na-K-Pumpe (1, 138)
4. Abweichungen in der Morphologie der Gefäßwand, so eine Hyperplasie der Muskelschicht (132).

Inkubationstemperatur

Die Untersuchung des Einflusses der Inkubationstemperatur auf die Spontanaktivität gibt Aufschluß über eine mögliche Beteiligung aktiver Prozesse an der Bildung und Aufrechterhaltung der elektrischen und mechanischen Aktivität glatter Muskelzellen. Da an der V.portae der normotonen und spontan hypertensiven Ratte bisher keine intrazellulären Messungen unter derartigen Bedingungen durchgeführt wurden, sind wir auf Vergleiche mit entsprechenden Ergebnissen an Meerschweinchen-Präparaten angewiesen (67, 86, 133). So fanden KURIJAMA et al. (133) bei einer stufenweisen Abkühlung der Inkubationslösung von 35° C auf 5° C eine Depolarisation der Membran von -50,4 mV auf -31,2 mV.

ERNST (67) untersuchte das RMP der V.portae des Meerschweinchens bei schrittweiser Steigerung der Temperatur von 22° C auf 37° C und beobachtete dabei einen Anstieg des RMP von -53 mV auf -63,6 mV. Ein ähnliches Ergebnis erzielte GORMANNS (86), der nach Temperaturerhöhung von 19° C auf 37° C einen Anstieg des RMP von -43,8 auf -58,8 mV feststellte. Die Amplitude der Aktionspotentiale stieg mit zunehmender Temperatur ebenfalls an: ERNST: von 52,5 auf 66,5 mV; GORMANNS: von 27,8 auf 47,0 mV.

In den vorliegenden Untersuchungen wurde die Inkubationstemperatur schrittweise von 25° C auf 37° C erhöht. Das RMP der V.portae der normotonen Rat-

te erhöhte sich von $-52,0$ (bei 25°C) auf $-58,8$ mV (bei 37°C), während das RMP der V.portae der SHR von $-48,3$ auf $-57,8$ mV anstieg. Diese Werte stehen in Einklang mit den an der V.portae des Meerschweinchens ermittelten Ergebnissen. Das geringere RMP der V.portae der spontan hypertensiven Ratte deutet jedoch darauf hin, daß durch die niedrige Inkubationstemperatur aktive elektrogene Prozesse, die sowohl an der Einstellung des RMP, als auch an der Membrandepolarisation beteiligt sind, hier möglicherweise stärker gehemmt werden als an der V.portae der normotonen Ratte. Diese Erklärung wird durch den geringeren Anstieg der Amplitude der AP von $30,8$ mV (bei 37°C) auf $47,3$ mV (bei 37°C) an den spontan hypertensiven Präparaten, gegenüber dem Anstieg von $45,1$ mV auf $53,2$ mV an den normotonen Gefäßen bestätigt. Das Auftreten der Minutenrhythmik, die bei der Pfortader der SHR-Ratten erst bei 35°C zu sehen ist, unterstützt die Erklärung. Analog dazu treten regelmäßige phasische Kontraktionen mit dazwischen liegenden Ruheintervallen bei der V.portae der normotonen Ratte im Vergleich zu SHR-Präparaten früher auf.

Bei einer Inkubationstemperatur von 25°C ist zu beobachten, daß die Repolarisationsphase der Spikes deutlich verlängert ist. Dies ist als Hinweis dafür zu sehen, daß temperaturabhängige elektrogene Prozesse besonders an der Repolarisation der Zellmembran beteiligt sind. Daneben besteht aber auch die Möglichkeit, daß die Kalium-Permeabilität, die ja für das passive Diffusionspotential hauptsächlich verantwortlich ist, eine besondere Temperaturabhängigkeit aufweist. Niedrige Temperaturen könnten über eine verringerte intrazelluläre Kalium-Konzentration zu einer Abschwächung des RMP führen.

Auffallend am Aussehen der elektrischen Aktivität der V.portae der normotonen Ratte ist die Dauer der Bursts, die bei 30°C fast doppelt so lange andauern wie bei 37°C , während in den Bursts die Einzelspikes aufgrund der verlängerten Repolarisationsphase in längeren Zeitabständen aufeinanderfolgen.

KAIMAN und SHIBATA (119), die die intrazelluläre Calcium-Aufnahme der glatten Muskelzelle der V.portae verschiedener Spezies untersucht haben, stellten fest, daß bei niedrigen Temperaturen die Calcium-Aufnahme erhöht ist. Sie sind der Meinung, daß eine Temperaturreduzierung mit einer erhöhten Permeabilität am Sarkolemm beantwortet wird, was zu einem erhöhten intrazellulären Calcium-Gehalt bei gleichzeitiger Abnahme der intrazellulären Kalium-Konzentration führt. Diese Untersuchungen lassen den Schluß zu, daß durch niedrige Temperaturen die Calcium-Aufnahme in die Zelle erhöht ist und zu einer Ver-

längerung der Bursts sowie der dazwischen liegenden Ruheintervalle führt, was in den von uns durchgeführten Versuchen bestätigt werden konnte.

Extrazelluläre Calcium-Konzentration

Die Spontanaktivität der V.portae zeigt eine Abhängigkeit von der extrazellulären Calcium-Konzentration. Deren Erhöhung von $2,5 \text{ mmol} \cdot \text{l}^{-1}$ über 5 auf $7,5 \text{ mmol} \cdot \text{l}^{-1}$ bewirkt eine Depolarisation der Zellmembran, d.h. also ein geringeres RMP bei gleichbleibender Amplitude der Aktionspotentiale. Die Burstfrequenz verringert sich, die Ruheintervalle zwischen den Bursts werden länger.

Während die oben genannten Parameter bei beiden Präparaten qualitativ gleichgerichteten Veränderungen unterworfen sind, lassen sich an der Burstdauer eindeutige Unterschiede feststellen: Die Bursts der V.portae der SHR werden nach Calcium-Zugabe kürzer, während bei der Pfortader der WKY eine Verlängerung der Burstdauer eintritt. Die Burstfrequenz und deren Dauer korreliert mit dem Auftreten der slow waves. Möglicherweise hat die extrazelluläre Calcium-Konzentration einen direkten Einfluß auf die im Minutenrhythmus auftretenden slow waves. Auch AXELSON (10) und EDLER (65) haben an der Rattenpfortader eine Verlängerung der Burstdauer und der Ruheintervalle gesehen.

Geht man davon aus, daß den slow waves ebenso wie den Aktionspotentialen Calcium-Ströme zugrunde liegen (175), so ist an der V.portae der SHR ein veränderter Calcium-Transportmechanismus als Ursache für die Verkürzung der Burstdauer anzunehmen.

In nominell Calcium-freier Lösung sistiert jede elektrische wie auch mechanische Spontanaktivität. Bei Erhöhung der extrazellulären Calcium-Konzentration von 0 auf $2,5 \text{ mmol} \cdot \text{l}^{-1}$ zeigt die V.portae der SHR viel früher elektrische Aktivität, die sehr bald in Bursts übergeht, als die V.portae der normotonen Ratte. Dies steht in Einklang mit den Ergebnissen verschiedener anderer Autoren (159, 165, 169) an der V.portae und an Mesenterialvenen. So zeigte nach Ansicht von PANG (165) die V.portae spontan hypertensiver Ratten eine geringere Abhängigkeit von der extrazellulären Calcium-Konzentration als die normotonen Kontrollpräparate. PEGRAM und LJUNG (169) stellen fest, daß die Pfortader von SHR in der Lage ist, bei subnormaler Calcium-Konzentration ihre Noradrenalin-induzierte Kontraktionsantwort länger aufrechtzuerhalten. Da-

gegen zeigen Aorten spontan hypertensiver Ratten im Gegensatz zu den venösen Gefäßen nach Calcium-Entzug nach kürzerer Zeit ein Sistieren der Calcium-induzierten Kontraktion. JONES (118) stellt dazu fest, daß Calcium-Ionen bei hypertensiven Tieren länger in der Gefäßmuskulatur verweilen als bei normotonen Ratten, was KWAN (139) wiederum damit begründet, daß in der Gefäßmuskulatur spontan hypertensiver Ratten die ATP-abhängige Calcium-Aufnahme in die Plasmamembran geringer ist als bei normotonen Tieren.

Calcium-Ionen sind an der glatten Muskelzelle der V.portae sowohl für die Funktionsfähigkeit des Spike- als auch des Kontraktionsmechanismus unbedingt erforderlich; denn in Calcium-freier Lösung werden beide rasch inaktiviert. Dies steht im Einklang mit der Aussage einiger anderer Autoren (27, 110, 118, 127, 129, 203, 208), die von einem "Calcium-Spike" sprechen und darunter einen durch Calcium-Ionen vermittelten Prozeß verstehen.

Katecholamine

Noradrenalin, der postganglionäre Überträgerstoff des sympathischen Nervensystems, hat neben dem Calcium eine Schlüsselrolle im Kontraktionsgeschehen der V.portae. Noradrenalin ruft an verschiedenen Gefäßabschnitten eine unterschiedliche Wirkung hervor (41, 64, 99, 124). An der Pfortader der Ratte wird durch Noradrenalin-Applikation jedoch immer eine Verstärkung der Kontraktionsantwort und bis zu einer Dosierung des Noradrenalins von $10^{-7} \text{ mol} \cdot \text{l}^{-1}$ auch eine Potenzierung der elektrischen Spontanaktivität hervorgerufen. Ab einer Konzentration des Noradrenalins von $10^{-6} \text{ mol} \cdot \text{l}^{-1}$ kommt es bei starker Depolarisation der Zellmembran zum Erliegen der elektrischen und der phasischen Komponente der mechanischen Aktivität (Abb. 9a und b). Diese biphasische Wirkung des Noradrenalins an der V.portae wird von allen Untersuchern übereinstimmend festgestellt.

Ebenso stimmen die hier vorliegenden Ergebnisse mit einigen Aussagen, die bisher für die V.portae normotoner und spontan hypertensiver Ratten bezüglich ihrer Noradrenalin-Empfindlichkeit gemacht wurden, überein. So werden Ergebnisse von GREENBERG (87, 88) und PEGRAM (169) bestätigt, die den Schwellenwert beider Gefäßtypen bezüglich ihrer Reaktion auf Katecholamineinwirkung als gleich hoch ansehen.

Die V.portae spontan hypertensiver Ratten zeigt nach Noradrenalin-Applikation eine stärkere Kontraktionsantwort, was auch PANG (164), KUHLEN (132) und SUTTER (196) in ihren Arbeiten bestätigen. Die Ursache für die verstärkte Noradrenalin-Sensitivität der Gefäße der SHR wird in einem erhöhten neuronalen Bindungsvermögen der Gefäßmuskulatur für Noradrenalin, einem gesteigerten aktiven Transportmechanismus für Natrium- und Kalium-Ionen und damit einer vermehrten Reaktivität der Gefäßmuskulatur gesehen (216, 220).

Nach Stimulierung sympathischer Nerven wird bei spontan hypertensiven Ratten darüber hinaus eine stärkere Noradrenalin-Freisetzung diskutiert (220). Auch VANHOUTTE (209) und WEBB (215) stimmen dieser Aussage zu. Sie schließen jedoch die Möglichkeit nicht aus, daß die Nervenendigungen erwachsener Ratten in der Lage sind, die dort vorherrschende Noradrenalin-Konzentration so zu regulieren, daß die Effektorantwort mit der der normotonen Ratte vergleichbar ist. ABBOUND (1) sieht die arterielle Hyperreaktivität der Hochdruckratten zum einen in einer verringerten Anzahl präsynaptischer α_2 -Rezeptoren begründet, durch die über eine negative Feed-back-Wirkung die Noradrenalin-Freisetzung begrenzt werden könnte, zum anderen sieht er den Grund in einer verminderten parasympathischen Hemmung der Noradrenalin-Freisetzung und einer höheren Sensitivität der postsynaptischen α_1 -Rezeptoren bei den SHR.

Adrenalin

Die V.portae der normotensiven WKY-Ratte reagiert nach Zugabe von $3 \times 10^{-5} \text{ mol} \cdot \text{l}^{-1}$ Adrenalin ebenso wie die Pfortader der SHR mit einer Depolarisation der Zellmembran und einem Sistieren der elektrischen wie auch mechanischen Spontanaktivität. Dieses Verhalten unterscheidet sich nicht von dem beider Präparate nach Noradrenalin-Einwirkung. Auch FUNAKI (72) und KEATINGE (124) beschreiben nach Adrenalin-Zugabe ein ähnliches Verhaltensmuster der V.portae wie nach Noradrenalin-Applikation. Eine Erklärung hierfür ist die Tatsache, daß Noradrenalin, wie auch Adrenalin eine sehr hohe Affinität zu α -Rezeptoren, die an der V.portae überwiegend vorhanden sind, aufweisen (142, 180).

Phentolamin

Um die Reversibilität der Wirkung von Adrenalin auf die V.portae zu untersuchen, wurde der α -Rezeptorenblocker Phentolamin eingesetzt. Nachdem durch

hohe Adrenalin-Gaben ($3 \times 10^{-5} \text{ mol} \cdot \text{l}^{-1}$) die elektrische wie auch die mechanische Spontanaktivität zum Erliegen gekommen ist, wurde Phentolamin in äquimolarer Konzentration dazugegeben, wodurch die Blockade wieder aufgehoben werden konnte (Abb. 11). Dies steht in Einklang mit den Aussagen vieler anderer Autoren (77, 101, 180), die dem α -Rezeptorenblocker Phentolamin einen kompetitiven Antagonismus gegenüber dem Adrenalin zuschreiben.

Die in einem begrenzten Zeitraum nach Phentolamin-Zugabe zu beobachtende Hyperpolarisation der Zellmembran resultiert aus einer Stimulierung von β -Rezeptoren durch Adrenalin, die nach erfolgter α -Rezeptorenblockade durch Phentolamin zum Tragen kommt. Dieser Vorgang kann mit der "Adrenalin-Umkehr" in vivo verglichen werden. Ebenso ist die relativ lange Zeitdauer bis zum Erreichen der ursprünglichen Werte dieser β -Rezeptoren-Wirkung zuzuschreiben, die zwar in der Rattenpfortader nur in geringem Umfang vorhanden sind, jedoch bei Blockade der α -Rezeptoren in Erscheinung treten.

Dopamin

Die Zugabe von Dopamin in einer Konzentration von $10^{-4} \text{ mol} \cdot \text{l}^{-1}$ bewirkt an der isolierten V. portae von WKY und SHR eine Steigerung der elektrischen und mechanischen Spontanaktivität. Dies äußert sich in einer Hyperpolarisation der Zellmembran und einer Erhöhung der Spikeamplitude. Die Kontraktionskraft ist verstärkt. Dieser vasokonstriktorische Effekt von Dopamin ist auf eine Stimulierung der α -Rezeptoren zurückzuführen, die wiederum eine Erhöhung der intrazellulären Calcium-Ionen-Konzentration zur Folge hat.

Bei einer hohen Dopamin-Konzentration ($10^{-3} \text{ mol} \cdot \text{l}^{-1}$) depolarisiert die Zellmembran, die Amplitude der Spikes fällt deutlich ab. Die Bursts gehen in eine Einzelspikeaktivität über, die aus einer ständig erhöhten intrazellulären Calcium-Konzentration resultiert. Gleichzeitig verringert sich die mechanische Spontanaktivität.

Nach Zugabe von Phentolamin in äquimolarer Konzentration ($10^{-3} \text{ mol} \cdot \text{l}^{-1}$) kommt es an beiden Pfortaderpräparaten zu einem Wiederanstieg des RMP und der Spikeamplitude. Dabei regeneriert sich die V. portae der WKY-Ratte schneller als das Präparat der SHR. Diese Wirkung des α -Rezeptorenblockers Phentolamin spricht dafür, daß Dopamin an der Pfortader der Ratte über die Freisetzung von Katecholaminen wirkt, die ihrerseits über eine α -Rezeptoren-Stimu-

lation eine Erhöhung der intrazellulären Calcium-Konzentration hervorrufen. Dies ist auch von anderen Autoren bestätigt worden (5, 132).

Prazosin

Der α_1 -spezifische Rezeptorenblocker Prazosin wurde in steigender Konzentration in die Inkubationslösung appliziert. Das RMP der Pfortadermuskulatur bei der Präparate erhöhte sich, es kam bei beiden zu einer Hyperpolarisation der Zellmembran (WKY: -65,2 mV; SHR: -70,2 mV). Die Amplitude der Aktionspotentiale erfuhr ebenfalls eine Steigerung, die an der Pfortader der SHR weniger stark ausgeprägt war als an der V.portae der WKY. Die Frequenz der Aktionspotentiale der glatten Gefäßmuskulatur der V.portae nahm nach Zugabe von Prazosin ebenfalls zu, während die Burstfrequenz verringert war. Die mechanische Aktivität erfuhr eine Steigerung der Kontraktionskraft um 10% (WKY) bzw. 50 % (SHR) bei gleichzeitiger Abnahme der Anzahl der einzelnen Kontraktionskomplexe um 20 % (WKY und SHR).

Auch KUHLEN (132) hat in ihren Untersuchungen eine Verstärkung der Kontraktionskraft, verbunden mit einer Reduzierung der Frequenz der einzelnen Kontraktionskomplexe, festgestellt. Sie erklärt diesen Eigeneffekt des Prazosins mit einer Art "intrinsic-Effekt", wie er für β -Rezeptoren beschrieben ist, wobei durch Anheftung des α -Rezeptorenblockers an den jeweiligen Rezeptor die gleichen Mechanismen ausgelöst werden wie bei Anheftung von α -Rezeptoren stimulierenden Substanzen, wenn auch in geringerem Umfang.

Nach DE MEY (152) sind sowohl α_1 - wie auch α_2 -Rezeptoren postsynaptisch lokalisiert, und zwar in einer bisher unbekannten Verteilung. Möglicherweise bestehen zwischen diesen Rezeptoren auch untereinander gewisse Beeinflussungen. Wird der α_1 -Rezeptor durch Prazosin blockiert, so ist es durchaus möglich, daß die Erregungsübertragung über Noradrenalin-sensitive α_2 -Rezeptoren vermittelt wird.

Bei einer Konzentration des Prazosins von $10^{-4} \text{ mol} \cdot \text{l}^{-1}$ bewirkt Adrenalin an der glatten Gefäßmuskulatur der V.portae eine Verringerung der elektrischen und mechanischen Spontanaktivität. Dieser Effekt ist an der Pfortader der SHR deutlicher ausgeprägt und äußert sich vor allem in einer stärkeren Depolarisation der Zellmembran, Abnahme der Amplitude der AP, Reduzierung der An- und Abstiegsgeschwindigkeit und Verringerung der Kontraktionskraft. Hier-

bei wird also die über α_1 -Rezeptoren vermittelte Aktivierung der Pfortadermuskulatur blockiert und es kommt der über β -Rezeptoren vermittelte inhibitorische Effekt auf die Spontanaktivität zur Geltung. Die stärker ausgeprägte Blockade an der V.portae der SHR ist möglicherweise auf die Anwesenheit einer geringeren Anzahl postsynaptischer α_2 -Rezeptoren zurückzuführen. Unterstützt wird diese Hypothese durch die Feststellung, daß bei alleiniger Applikation von Prazosin ($10^{-4} \text{ mol} \cdot \text{l}^{-1}$) ins Organbad die Effektorantwort der V.portae der normotonen Ratte im Vergleich zum spontan hypertensiven Kontrollpräparat deutlicher ausgeprägt ist.

Yohimbin, eine typische α_2 -adrenerge Blockersubstanz, bewirkt an der V.portae der Ratte in einer Konzentration von $10^{-4} \text{ mol} \cdot \text{l}^{-1}$ keine Änderung des RMP und der Amplitude der Aktionspotentiale. Die Burstaktivität geht in Einzelspikeaktionen über und die maximale Anstiegsgeschwindigkeit ist deutlich reduziert. Die mechanische Aktivität der Pfortadermuskulatur der WKY wie auch der SHR kommt hingegen vollständig zum Erliegen. Dabei bleibt die tonische Spannungskomponente unverändert erhalten. Es kommt also zur sogenannten "elektromechanischen Entkopplung".

Nach DE MEY und VANHOUTTE (152) sowie SOMLYO (190) bewirkt die Stimulation von α_2 -Rezeptoren eine Freisetzung von Calcium-Ionen aus intrazellulären Speichern, die wiederum als Initiator des Kontraktionsgeschehens dienen. Wird diese Aktivierung zellgebundenen Calciums durch Yohimbin gehemmt, so kann keine Kontraktion erfolgen, obwohl noch eine elektrische Spontanaktivität vorhanden ist.

Nach Zugabe von Noradrenalin ($10^{-6} \text{ mol} \cdot \text{l}^{-1}$) in das Yohimbin in einer Konzentration von $10^{-4} \text{ mol} \cdot \text{l}^{-1}$ enthaltende Inkubationsmedium zeigen sich folgende Änderungen:

Das Ruhemembranpotential der glatten Gefäßmuskulatur der V.portae der WKY fällt ab, wogegen das RMP der Pfortader der SHR ansteigt. Die Amplitude der Aktionspotentiale wird bei beiden Präparaten geringer, gleichzeitig reduziert sich die maximale Anstiegsgeschwindigkeit der Spikes. Die mechanische Spontanaktivität ist weiterhin durch eine Unterdrückung der phasischen Komponente gekennzeichnet.

Auch KUHLEN (132) konnte in diesem Konzentrationsbereich des Noradrenalins keine Reaktivierung der mechanischen Spontanaktivität feststellen.

Diese Ergebnisse lassen folgende Schlüsse zu:

- Die α_2 -Rezeptorenblockade durch Yohimbin ist irreversibel, da sie selbst durch hohe Noradrenalin-Konzentrationen nicht rückgängig gemacht werden kann.
- Im Gegensatz zu den normotonen Präparaten kommt an der V.portae der SHR nach α_2 -Rezeptorenblockade durch Yohimbin eine durch Noradrenalin hervorgerufene Stimulation der β -Rezeptoren zum Tragen, die zu einer Hyperpolarisation der Zellmembran führt. Als mögliche Ursache für diesen Unterschied im Reaktionsverhalten beider Präparate kann eine erhöhte Anzahl der β -Rezeptoren an der Pfortadermuskulatur der SHR angesehen werden.

Acetylcholin wurde schrittweise im Konzentrationsbereich von 10^{-6} bis 6×10^{-4} $\text{mol} \cdot \text{l}^{-1}$ ins Inkubationsmedium appliziert. Das RMP der glatten Muskulatur der V.portae nahm kontinuierlich ab, bis es bei der höchsten Konzentrationsstufe (6×10^{-4} mol Acetylcholin $\cdot \text{l}^{-1}$) nur noch -2 mV betrug. Ebenso reduzierte sich die Amplitude der Aktionspotentiale, bis diese schließlich nicht mehr registrierbar war. Die minutenrhythmische Burstaktivität ging in eine Einzelspikeaktivität über. Auf die mechanische Spontanaktivität der V.portae übte Acetylcholin eine stimulierende Wirkung aus: mit steigender Konzentration erhöhte sich die tonische Spannungskomponente, gleichzeitig kam der phasische Anteil des Kontraktionsgeschehens zum Erliegen.

Applizierte man in die Acetylcholin (6×10^{-4} $\text{mol} \cdot \text{l}^{-1}$) enthaltende Inkubationslösung 6×10^{-4} $\text{mol} \cdot \text{l}^{-1}$ Atropin, so erfolgte eine Reversion der durch Acetylcholin hervorgerufenen Änderungen der Spontanaktivität.

Die Zugabe von Carbachol, einem direkten Parasympathomimetikum zur isolierten V.portae normotoner und spontan hypertensiver Ratten, hat auf deren Aktivitätsmuster eine ähnliche Wirkung wie Acetylcholin. Einer anfänglich leichten Hyperpolarisation der Zellmembran, die allerdings nur am Präparat der SHR zu beobachten ist, folgt eine Depolarisation. Dies ist verbunden mit einem Übergang der Bursts in eine Einzelspikeaktivität mit verringerter Amplitude der einzelnen Spikes, bei gleichzeitig ansteigender Frequenz, die ab einer Konzentration des Carbachols von 10^{-5} $\text{mol} \cdot \text{l}^{-1}$ wieder rückläufig ist.

Der Unterschied zwischen den Präparaten der normotonen und spontan hypertensiven Ratten liegt in einer deutlich stärkeren Abnahme der elektrischen Aktivität der V.portae der SHR nach Carbachol-Zugabe.

Die mechanische Aktivität erfährt eine biphasische Veränderung: Im niedrigen Dosierungsbereich wird zunächst die phasische, dann auch die tonische Komponente der Spontanaktivität stimuliert. Während der Abnahme der elektrischen Aktivität im Konzentrationsbereich von Carbachol $10^{-5} \text{ mol} \cdot \text{l}^{-1}$ verringert sich der phasische Anteil der mechanischen Aktivität und die tonische Spannungskomponente erhöht sich bei beiden Präparaten noch stärker.

Nach Zugabe von $10^{-7} \text{ mol Atropin} \cdot \text{l}^{-1}$ in das Carbachol ($10^{-6} \text{ mol} \cdot \text{l}^{-1}$) enthaltende Inubationsmedium erfolgt eine Relaxation auf das Basaltonusniveau und eine Reinduktion der phasischen Aktivität. Auch die elektrische Aktivität regeneriert sich auf die Ausgangswerte, bei der V.portae der normotonen Ratte etwa eine Minute nach Atropinzugabe, im Fall des SHR-Präparates nach etwa fünf Minuten. Die in unseren Untersuchungen gefundenen Änderungen des Spontanaktivitätsmusters der Rattenpfortader nach Zugabe von Acetylcholin bzw. Carbachol und anschließender Atropin-Applikation stehen in Einklang mit den Ergebnissen anderer Autoren (72, 73, 74, 132, 136, 180, 195, 196).

Die bei niedrigen Acetylcholin-Konzentrationen zu beobachtende Hyperpolarisation der Zellmembran wird auf eine Hemmung präganglionärer sympathischer Synapsen durch Acetylcholin zurückgeführt, die ihrerseits eine Hemmung der Noradrenalin-Freisetzung bewirkt (1, 23, 74, 136).

Die durch höhere Acetylcholin-Konzentration hervorgerufene Depolarisation der Zellmembran und Reduzierung der elektrischen Aktivität wird über potentialabhängige Rezeptoren an der Oberfläche der glatten Muskelzelle (132, 190) sowie über spezifische rezeptorabhängige Calcium-Kanäle vermittelt (23). FURCH-GOTT (74) sieht diese muskarinartigen Rezeptoren in den Endothelzellen lokalisiert, von wo sich die Erregung über die gesamte glatte Muskulatur ausbreitet.

Neben KUHLEN (132) haben auch SUTTER und LJUNG (196) die mechanische Spontanaktivität der V.portae der normotonen Ratte und die spontan hypertensiver Tiere nach Zugabe von Acetylcholin bzw. Carbachol verglichen. Nach ihren Untersuchungen reagiert die Pfortader spontan hypertensiver Ratten auf Para-

sympathomimetika mit einer deutlich höheren maximalen Kraftentwicklung. ABBOUND (1), der die These vertritt, daß die Wirkung des Acetylcholins über eine Freisetzung von Noradrenalin an präganglionären Synapsen des sympathischen Systems vermittelt wird, postuliert für die spontan hypertensiven Ratten eine herabgesetzte parasympathische Gesamtaktivität, wobei er in der verminderten parasympathischen Hemmung der Noradrenalin-Freisetzung eine mögliche Ursache der arteriellen Hyperreaktivität bei Bluthochdruckratten sieht.

6. Zusammenfassung

Die elektrische Aktivität der V. portae normotoner und spontan hypertensiver Ratten wurde mittels der Mikroelektrodenteknik gemessen. Dabei wurde verglichen, ob Unterschiede im Reaktionsverhalten auf verschiedene Inkubationsbedingungen festgestellt werden konnten.

Es wurden folgende Ergebnisse ermittelt:

In isoosmolarer KREBS-Lösung zeigen die Präparate beider Rattengruppen Spontanaktivität im Minutenrhythmus. Das RMP der Pfortader beider Präparate unterscheidet sich kaum und liegt bei etwa -57 mV.

Während die meisten übrigen Parameter ebenfalls weitgehend übereinstimmen, sind deutliche Unterschiede in der Burstfrequenz festzustellen (WKY: $3,85$ Bursts $\cdot \text{min}^{-1}$; SHR: $10,89$ Bursts $\cdot \text{min}^{-1}$). An der Pfortader normotoner Tiere ist eine weitgehende Synchronisation zwischen elektrischer und mechanischer Spontanaktivität zu beobachten, während beide Aktivitäten bei hypertensiven Tieren in weit geringerem Maße korrelieren.

Auch bei niedrigen Temperaturen zeigt die Pfortader von WKY und SHR eine deutliche elektrische Spontanaktivität, die sich als Einzelspikeaktivität äußert. Bei steigender Temperatur geht diese in eine Burstaktivität über. Dabei reagieren die Präparate der normotensiven Tiere schneller als die der SHR.

Die elektrische Spontanaktivität der Vena portae der WKY wie auch der SHR ist Calcium-abhängig. In Calcium-freier Inkubationslösung erlischt bei beiden Präparaten jede elektrische und mechanische Aktivität. Nach Zugabe von $2,5$ mmol $\text{CaCl}_2 \cdot \text{l}^{-1}$ erreicht das Aktivitätsmuster der Vena portae der SHR wesentlich schneller die Normwerte als die Pfortader normotoner Präparate. Bei dreifach höherer Calcium-Konzentration verlängert sich die Burstdauer an der Vena portae der WKY, während sie an der Pfortader der SHR deutlich abnimmt.

Noradrenalin bewirkt in geringer Konzentration eine Steigerung der elektrischen und mechanischen Spontanaktivität beider Präparate. In hoher Dosierung führt es zu einer Membrandepolarisation und Sistieren der Spikeaktivität. Gleichzeitig kommt es zu einem Anstieg der tonischen Spannungskomponente und Beendigung der phasischen Aktivität. Dabei zeigen die normotonen Präparate eine deutlichere und schnellere Reaktion als die Pfortadern der SHR.

Adrenalin in einer hohen Dosierung bewirkt, ähnlich wie Noradrenalin, eine Membrandepolarisation und eine Beendigung der elektrischen und mechanischen Spontanaktivität. Dabei bestehen keine signifikanten Unterschiede im Reaktionsverhalten beider Präparate.

Phentolamin kann die hemmende Wirkung einer hohen Adrenalin-Gabe vollständig aufheben: Innerhalb weniger Minuten normalisiert sich die elektrische und mechanische Spontanaktivität, was für einen kompetitiven Antagonismus dieser beiden Substanzen spricht.

Dopamin zeigt erst ab einer sehr hohen Dosierung ($10^{-3} \text{ mol} \cdot \text{l}^{-1}$) eine deutliche Wirkung auf beide Präparate. Eine leichte Membrandepolarisation ist verbunden mit dem Übergang der Burstaktivität in Einzelspikeentladungen. Die Präparate der SHR zeigen eine deutlich stärkere Depolarisation der Zellmembran. Phentolamin in einer relativ geringen Dosis ($10^{-6} \text{ mol} \cdot \text{l}^{-1}$) hebt diese Veränderungen innerhalb kurzer Zeit vollständig auf. Die WKY- und SHR-Präparate zeigen dabei weitgehend übereinstimmendes Verhalten.

Der α_1 -Rezeptorenblocker Prazosin führt an der Pfortader beider Präparate zu einer Steigerung der elektrischen und mechanischen Spontanaktivität. Die Applikation von $10^{-5} \text{ mol Adrenalin} \cdot \text{l}^{-1}$ bewirkt bei Anwesenheit von Prazosin an den normotonen Präparaten nur eine geringe Reduzierung der elektrischen und mechanischen Aktivität, während diese bei der Vena portae der SHR sehr stark abnehmen.

Durch den α_2 -Rezeptorenblocker Yohimbin wird an der Pfortader der Ratte bei unverändertem Membranpotential und gleichbleibender Spikeamplitude die Burstaktivität in eine Einzelspikeaktivität übergeführt, während die mechanische Spontanaktivität zum Erliegen kommt. Die Applikation von Noradrenalin bewirkt bei Anwesenheit vom Yohimbin weder eine Aktivierung der phasischen noch der tonischen Komponente der mechanischen Spontanaktivität. Während das Membranpotential der Vena portae der WKY leicht reduziert wird, kommt es am Präparat der SHR zu einer Hyperpolarisation der Zellmembran. Die Amplitude der Aktionspotentiale fällt bei beiden Präparaten deutlich ab.

Die Parasympathomimetika Acetylcholin und Carbachol haben einen biphasischen Effekt auf die Pfortader der Ratte. In einer Konzentration bis $10^{-6} \text{ mol} \cdot \text{l}^{-1}$ wird die elektrische und mechanische Spontanaktivität verstärkt, während bei

höheren Konzentrationen eine Reduzierung der Aktivität festzustellen ist. Die Pfortader der SHR zeigt dabei eine deutlichere Abschwächung der elektrischen Aktivität als das entsprechende normotone Präparat. Atropin bewirkt eine Reversion der durch Carbachol hervorgerufenen Veränderungen der Spontanaktivität. Dabei zeigt sich, daß sich das Aktivitätsmuster der normotonen Präparate wesentlich schneller der Norm annähert als dies bei der V. portae der spontan hypertensiven Ratte der Fall ist.

Abschließend kann man feststellen, daß im Reaktionsverhalten der beiden Pfortaderpräparate keine signifikanten qualitativen Unterschiede festzustellen sind. Das quantitativ unterschiedliche Reaktionsverhalten auf Sympatho- und Parasympathomimetika und -lytika läßt jedoch den Schluß zu, daß hier eine der möglichen Ursachen der Hypertonie zu suchen ist.

Summary

The Electrical Spontaneous Activity of the Isolated Portal Vein of Normotensive and Spontaneously Hypertensive Rats:

Effects of Incubation Conditions and Some Drugs Which Interfere With Calcium Ions (Sympatho- and Parasympathomimetic and -lytic Agents).

The electrical activity of the vena portae was measured in normotensive and spontaneous hypertensive rats by a microelectrode technique. The two groups were compared to determine if differences in reaction could be due to different incubation conditions. The following results were found:

In iso-osmotic KREBS solution, preparations from both groups of rats showed spontaneous activity with a rate of several contractions per minute. The two preparations showed hardly any difference in the RMP of the vena portae, both measuring about -57 mV.

While most of the other parameters correspond to a large degree, significant differences in the burst frequency are found (WKY: 3.85 burst/min; SHR: 10.89 burst/min). Normotensive animals show a good synchronization between the vena portae electrical and mechanical spontaneous activity, while both activities show a much lower correlation in hypertensive animals.

Even at low temperatures, the portal vein from WKY and SHR show distinct electrical spontaneous activity in the form of single spike activity. With increasing temperature, this changes to burst activity, earlier in preparations from normotensive animals than from SHR.

The electrical spontaneous activity of the portal vein of both WKY and SHR is calcium dependent. Calcium-free incubation medium extinguish in both preparations all electrical and mechanical activity. Following the addition of 2.5 mmol $\cdot$ L^{-1} CaCl_2 , the SHR portal vein preparations reach normal activity pattern values much faster than normotensive preparations. With a calcium concentration three times greater, the burst length of the WKY portal vein preparations is increased, while it is clearly reduced in the SHR portal vein preparations.

Noradrenalin in low concentrations caused an increase in the electrical and mechanical spontaneous activity in both preparations. Higher doses led to mem-

brane depolarization and cessation of spike activity, simultaneous with an increase in the component of tension and the end of phasic activity. The normotensive preparations show here a faster reaction than the SHR preparations.

As with noradrenalin, high doses of adrenalin cause a membrane depolarization and the end of electrical and mechanical spontaneous activity, but here the two preparations show no significant difference in their reaction.

Phentolamin can completely remove the inhibiting effect of high doses of adrenalin; within minutes, the electrical and mechanical spontaneous activity becomes normal, which points to a competitive antagonism between these two substances.

Dopamin shows a significant effect on these preparations only in high doses ($10^{-3} \text{ mol} \cdot \text{l}^{-1}$). A slight membrane depolarization is found in connection with the transition from burst activity to single spike discharge. The SHR preparations show a decidedly stronger depolarization of the cell membrane. A relatively low dose of phentolamin ($10^{-6} \text{ mol} \cdot \text{l}^{-1}$) completely eliminates these changes in a short time. Both WKY and SHR preparations show here corresponding behavior.

The α_1 -receptor blocker prazosin led to an increase in the electrical and mechanical spontaneous activity in both preparations. In the presence of prazosin, the application of $10^{-5} \text{ mol} \cdot \text{l}^{-1}$ adrenalin to the normotensive preparations caused only a slight reduction in the electrical and mechanical activity, but a very large reduction in the SHR portal vein preparations.

Yohimbin, an α_2 -receptor blocker, causes a transition in the rat portal vein from burst activity to single spike activity, which leaves the membrane potential and spike amplitude unchanged, but extinguishes mechanical spontaneous activity. In the presence of yohimbin, noradrenalin caused no activation of either the phasic or tonic component of the mechanical spontaneous activity. While the WKY vena portae membrane potential is slightly reduced, the SHR preparation shows a cell membrane hyperpolarization. The amplitude of the action potential decreased significantly in both preparations.

The parasympathomimetics acetylcholin and carbachol have biphasic effects on the rat portal vein. The electrical and mechanical spontaneous activity is intensified by concentrations below $10^{-6} \text{ mol} \cdot \text{l}^{-1}$, while higher concentrations cause a

reduction in activity. The SHR portal vein shows here a sharper reduction in the electrical activity than the corresponding normotensive preparation. Atropin produces a reversal of the changes in spontaneous activity caused by carbachol, with the normotensive preparations approaching normal activity pattern values substantially faster than those of spontaneous hypertensive rats.

It can be concluded that the two portal vein preparations show no significant qualitative difference in their reaction behavior. The quantitative difference in the reaction behavior under the influence of sympathetic and parasympathetic mimetics and lytics allows one to speculate that the cause of the hypertension may be found here.

7. Literaturverzeichnis

1. ABBOUD, F.M.:
The sympathetic system in hypertension.
Hypertension Suppl. II, Vol. 4, II 208-II 225 No.3 (1982)
2. AMMON, F.W., P. BOLLI, W. KIOWSKY, F.R. BÜHLER:
Enhanced α -adrenoreceptor mediated vasoconstriction in essential hypertension.
Hypertension 3 (Suppl. I), 1119-1123 (1981)
3. ANDERSSON, R., E. MOHAME-LUNDHOLM:
Metabolic action in intestinal smooth muscle associated with relaxation mediated by α - and β -receptors.
Acta Physiol. Scand. 79, 244-261 (1970)
4. ANDERSSON, R.:
Role of cyclic AMP and calcium in metabolic and relaxing effects of catecholamines in intestinal smooth muscle.
Acta Physiol. Scand. 85, 312-322 (1972)
5. APRIGLIANO, O., K. HERMSMEYER:
In vitro denervation of the portal vein and caudal artery of the rat.
J. Pharmacol. Exp. Ther. 198, 568-577 (1976)
6. ARNER, A.:
Energy turnover and mechanical properties of smooth muscle.
Acta Physiol. Scand. Suppl. 505 (1982)
7. ARNER, A., B. LÖVGREN, B. UVELIUS:
The effects of Ca^{2+} and Sr^{2+} at different modes of activation in the smooth muscle of the rat portal vein.
Acta Physiol. Scand. 117, 541-545 (1983)
8. AXELSSON, J.:
Dissociation of electrical and mechanical activity in smooth muscle.
J. Physiol. (London) 158, 381-398 (1961)
9. AXELSSON, J., B. JOHANSSON, O. JONSSON:
The effect of adrenergic drugs on electrical and mechanical activity of vascular smooth muscle. Symposium on electrical activity and innervation of blood vessels. Cambridge 1966.
Bibl. Anat. 8, 16-20 (1966)
10. AXELSSON, J., B. WAHLSTRÖM, B. JOHANSSON, O. JONSSON:
Influence of the ionic environment on spontaneous electrical and mechanical activity of the rat portal vein.
Circ. Res. 21, 609-618 (1967)
11. BEVAN, J.A.:
Some bases of differences in vascular response to sympathetic activity.
Circ. Res. 45, No. 2, 161-171 (1979)

12. BEVAN, J.A., BEVAN, R.D., DUCKLES, S.P.:
Adrenergic regulation of vascular smooth muscle. In: American Handbook of Physiology, ed. by Am. Physiol. Soc. (Washington, D.C.), 515-566 (1980)
13. BIAMINO, G., B. JOHANSSON:
Effect of calcium and sodium on contracture tension in the smooth muscle of the rat portal vein.
Pflügers Arch. 321, 143-158 (1970)
14. BIANCHI, G., U. FOX, E. IMBASCIALTI:
The development of a new strain of spontaneously hypertensive rats.
Life Sci. 14, 339-347 (1974)
15. BLAIR, M.R.:
Cardiovascular pharmacology of local anaesthetics.
Br. J. Anaesth. 47, 247-252 (1975)
16. BLAUSTEIN, M.P.:
Sodium ions, calcium ions, blood pressure regulation and hypertension: a reassessment and a hypothesis.
Am. J. Physiol. 232 (3), C165-C173 (1977)
17. BLAUSTEIN, M.P.:
The role of Na-Ca-exchange in the regulation of tone in vascular smooth muscle. Excitation-contraction coupling in smooth muscle, R. Casteels et al. (eds.), Elsevier/North-Holland, Biomedical Press, 101-108 (1977)
18. BLAUSTEIN, M.P., J.H. HAMLYN:
Sodium transport inhibition, cell calcium, and hypertension.
Am. J. Med. X, 45-59 (1984)
19. BOHR, D.F., M. SITIRIN:
Regulation of vascular smooth muscle contraction.
Circ. Res. 26/27 (Suppl. II) 83-90 (1970)
20. BOHR, D.F., R.C. WEBB:
Vascular smooth muscle function and its changes in hypertension.
Am. J. Med. X, 3-16 (1984)
21. BOLTON, T.B.:
Cholinergic mechanisms in smooth muscle.
In: Br. Med. Bull. Vol. 35, No.3, pp. 275-283 (1979)
22. BOLTON, T.B.:
Mechanism of action of transmitters and other substances on smooth muscle.
Physiol. Rev. 59, No. 3, 606-718 (1979)
23. BOLTON, T.B.:
Action of acetylcholine on the smooth muscle membrane. In: Smooth muscle - an assessment of current knowledge, ed. by E. Bülbring, A.F. Brading, A.W. Jones, and T. Tomita, by E. Arnold Ltd., London, 199-217 (1981)

24. BOLZER, E.:
Conduction, automaticity and tonus of visceral muscles.
Experientia 4, 213-218 (1948)
25. BOOZ, K.H.:
Experimentelle Untersuchungen zum Problem der kontraktile aktiven V. portae des Meerschweinchens.
Anat. Anz. 113, 68-80 (1963)
26. BRADING, A., E. BÜLBRING, T. TOMITA:
The effect of temperature on the membrane conductance of the smooth muscle of the guinea-pig taenia coli.
J. Physiol. (London) 200, 621-635 (1969)
27. BRADING, A., E. BÜLBRING, T. TOMITA:
The effect of sodium and calcium on the action potential of the smooth muscle of the guinea-pig taenia coli.
J. Physiol. (London) 200, 637-654 (1969)
28. BRANCO, D., J. GARRET:
Positive feed back of noradrenaline release and β -presynaptic receptors in the intact dog.
Blood Vessels 21, 135 (1983)
29. BREEMEN, C. van, P. LESSER:
The absence of increased membrane calcium permeability during norepinephrine stimulation of arterial smooth muscle.
Microvasc. Res. 3, 113-114 (1971)
30. BREEMEN, C. van, B.R. FARINAS, R. CASTEELS, P. GERBA, F. WYTACK, R. DETH:
Factors controlling cytoplasmic Ca^{2+} -concentration.
Phil. Trans. Roy. Soc. London B 265, 57-71 (1973)
31. BREEMEN, C. von, P. AARONSON, R. LOUTZENHISER, K. MEISHERI:
 Ca^{++} -movements in smooth muscle.
Chest 78, Suppl. 1, 157-165 (1980)
32. BREEMEN, C. van, S. LUKEMAN, C. CHAUVIN:
A theoretic consideration on the use of calcium antagonists in the treatment of hypertension.
Am. J. Med. X, 26-30 (1984)
33. BÜLBRING, E., I.N. HOOTON:
Membrane potentials of smooth muscle fibres in the rabbits sphincter pupillae.
J. Physiol. (London) 125, 292-301 (1954)
34. BÜLBRING, E.:
Postjunctional adrenergic mechanisms. In: *British Medical Bulletin*, Vol. 35, No. 3, pp. 285-294 (1979)

35. BÜLBRING; E., H. OHASHI, T. TOMITA:
Adrenergic mechanisms. In: Smooth muscle - an assessment of current knowledge, ed. by E. Bülbiring, A.F. Brading, A.W. Jones, T. Tomita, by E. Arnold Ltd., London, 219-248 (1981)
36. BURNSTOCK, G.:
Cholinergic and purinergic regulation of blood vessels.
Cardiovasc. System Vol. 2, 567-613 (1976)
37. BURNSTOCK, G.:
Autonomic innervation and transmission.
In: Br. Med. Bull. 35, No.3, 255-262 (1979)
38. BURNSTOCK, G., M.E. HOLMAN, C.L. PROSSER:
Electrophysiology of smooth muscle.
Physiol. Rev. 43, 482-527 (1963)
39. BURNSTOCK, G., M.E. HOLMAN:
Effect of drugs on smooth muscle.
Am.Rev. Pharmacol. 6, 127-156 (1966)
40. CASTEELS, R., G. DROOGMANS:
Membrane potential and excitation-contraction-coupling in the smooth muscle cells of the rabbit ear artery.
J. Physiol. (London) 263, 163-164 (1976)
41. CASTEELS, R., K. KITAMURA, H. KURIYAMA, H. SUZUKI:
The membrane properties of the smooth muscle cells of the rabbit main pulmonary artery.
J. Physiol. (London) 271, 41-61 (1977)
42. CASTEELS, R., K. KITAMURA, H. KURIYAMA, H. SUZUKI:
Excitation-contraction-coupling in the smooth muscle cells of the rabbit main pulmonary artery.
J. Physiol. (London) 271, 63-79 (1977)
43. CASTEELS, R.:
Electro- and pharmacomechanical coupling in vascular smooth muscle.
Chest 78, Suppl. 1, 150-156 (1980)
44. CASTEELS, R., L. RAYMAEKER, H. SUZUKI, J. van ELDERE:
Tension response and Ca-release in vascular smooth muscle incubated in Ca-free solution.
Pflügers Arch. 392, 139-145 (1981)
45. CASTEELS, R., G. DROOGMANS:
Evidence for a direct pathway between the noradrenaline sensitive store and extracellular space.
J. Physiol. (London) 313, 32P (1981)
46. CASTEELS, R., G. DROOGMANS:
Membrane potential and excitation-contraction coupling in smooth muscle.
Fed. Proc. 41, 2879-2882 (1982)

47. CAMBRIDGE, D., M.J. DARCY, R. MASSINGHAM:
Prazosin, a selective antagonist of postsynaptic α -adrenoreceptors.
Br. J. Pharmacol. 59, 514-515 (1977)
48. CAUVIN, C.A., B.L. PEGRAM:
Altered relaxation of isolated mesenteric resistance vessels from SHR.
In: Hypertensive Mechanisms, ed. by W. Rascher, D. Clough, D. Ganten,
Heidelberg, 390-394, Schattauer, Stuttgart (1981)
49. CHAUVIN, C., K. SAIDA, C. van BREEMEN:
Extracellular Ca^{2+} -dependence and diltiazem inhibition of contraction in
rabbit conduit arteries and mesenteric resistance vessels.
Blood Vessels 21, 23-31 (1984)
50. CHAND, N., B.M. ALTURA:
Reactivity and contractility of rat main pulmonary artery to vasoactive
agents.
J. Appl. Physiol. 49, 1016-1021 (1980)
51. COHEN, M.L., B.A. BERKOWITZ:
Decreased vascular relaxation in hypertension.
J. Pharmacol. Exp. Ther., Vol. 196, No. 2 (1976)
52. COLUCCI, W.S., T.A. BROOCK, M.A. GIMBRONE, R.W. ALEXANDER:
Regulation of α_1 -adrenergic receptor-coupled calcium flux in cultured vas-
cular smooth muscle cells.
Hypertension 6, No.2, Suppl. 1, 19-24 (1984)
53. CURRO, F.A., S. GREENBERG:
Characteristics of postsynaptic α_1 - and α_2 -adrenergic receptors in canine
vascular smooth muscle.
Can. J. Physiol. Pharmacol. 61, 893-904 (1982)
54. CUTHBERT, A.W., M.C. SUTTER:
The effect of drugs on the relation between the action potential discharge
and tension in a mammalian vein.
Br. J. Pharmacol. 25, 592-601 (1965)
55. DADKAR, N.K., V.A. AROSKAR, A.N. DOHADWALLA:
Peripheral vascular smooth muscle relaxation in normotensive and hyper-
tensive rats.
J. Pharm. Pharmacol. 32, 74-76 (1980)
56. DAEMERS-LAMBERT, C.:
Voltage-clamp studies on rat portal vein. In: Physiology of smooth muscle,
ed. by E. Bülbring and M.F. Shuba.
Raven Press, New York, 83-90 (1976)
57. DAHL, L.K., M. HEINE, L. TASSINARI:
Effects of chronic excess salt ingestion. Evidence that genetic factors
play an important role in susceptibility to experimental hypertension.
J. Exp. Med. 115, 1173-1190 (1962)

58. DAHLÖF, C., B. LJUNG; B. ÅBLAD:
Pre- and postjunctional beta-adrenoceptor mediated effects on transmitter release and effector response in the isolated rat portal vein.
Acta Physiol. Scand. 108, 39-47 (1980)
59. DAWSON, R., J.M. WYSS, S. OPARIL:
Presynaptic control of norepinephrine release in the SHR.
Hypertension 6, No.5, 786 (1984)
60. DETH, R., C. von BREEMEN:
Agonist-induced release of intracellular Ca^{++} in the rabbit aorta.
J. Membrane Biol. 30, 363-380 (1977)
61. DETH, R., C.L. LYNCH:
Mobilization of a common source of smooth muscle Ca^{2+} by norepinephrine and methylxanthines.
Am. J. Physiol. 240, No.5, 239 (1981)
62. DERAGON, G., D. REGOLI, R. RIOUX:
The effect of vasodilators in the perfused hind limbs of spontaneously hypertensive and normotensive rats.
Can. J. Physiol. Pharmacol. 56, 624-629 (1978)
63. DEVINE, C.E., A.V. SOMLYO, A.P. SOMLYO:
Sarcoplasmic reticulum and excitation-contraction coupling in mammalian smooth muscles.
J. Cell Biol. 52, 690-718 (1972)
64. DROGMANS, G., L. RAEYMAEKERS, R. CASTEELS:
Electro- and pharmacomechanical coupling in the smooth muscle cells of the rabbit ear artery.
J. Gen. Physiol. 70, 129-148 (1977)
65. EDLER, H.:
Die intrazellulär gemessene elektrische Spontanaktivität der isolierten V. portae normotensiver und spontan hypertensiver Ratten: Effekte von Inkubationsbedingungen und einigen mit den Calciumionen interferierenden bzw. anderweitig vasodilatatorisch wirksamen Substanzen.
Vet. Med. Diss., München (1984)
66. ENDO, H., M. TANAKA, Y. OGAWA:
Calcium induced release of calcium from the sarcoplasmic reticulum of skinned skeletal muscle fibres.
Nature 288, 34-36 (1970)
67. ERNST, M.:
Die intrazellulär gemessene, elektrische Spontanaktivität der isolierten Vena portae des Meerschweinchens: Effekte von Inkubationsbedingungen und einigen mit den Calcium-Ionen interferierenden Pharmaka.
Vet. Med. Diss., München (1982)
68. FLEMING, W.W.:
The electrogenic Na^{+} , K^{+} -pump in smooth muscle: physiologic and pharmacologic significance.
Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol. 20, 129-149 (1980)

69. FRANK, G.B.:
The international symposium on excitation-contraction (E-C) coupling skeletal, cardiac and smooth muscle.
Trends in Pharmacological Science 3, 3 (1982)
70. FRIEDMAN, S.M., C.L. FRIEDMAN:
Cell permeability, sodium transport and hypertensive process in the rat.
Circ. Res. 39, 433-441 (1976)
71. FRIEDMAN, S. M., R.A. McINDOE, G. SPIECKERMANN:
Ion-selective studies of all Na-components in vascular smooth muscle of WKY and SHR.
Am. J. Physiol., Vol. 11, No.5, H751-H759 (1982)
72. FUNAKI, S., D.F. BOHR:
Electrical and mechanical activity of isolated vascular smooth muscle of the rat.
Nature (London) 203, 192-194 (1964)
73. FUNAKI, S.:
Electrical and mechanical activity of isolated smooth muscle from the portal vein of the rat.
Bibl. Anat. 8, 5-10 (1966)
74. FURCHGOTT, R.F.:
Role of endothelium in response of vascular smooth muscle.
Circ. Res. 53, No. 5, 566-573 (1983)
75. GABALLA, G.:
Structure of smooth muscles. In: *Smooth muscle - an assessment of current knowledge*, by E. Bülbring, A.F. Brading, A.W. Jones, T. Tomita, E. Arnold Ltd., London, 1-45 (1981)
76. GIENSBURG, R., M.R. BRISTOW, D.C. HARRISON, E.B. STINSON:
Studies with isolated human coronary arteries.
Chest 78, 180-186 (1980)
77. GODFRAIND, T., A. KABA:
Blockade or reversal of contraction induced by calcium and adrenaline in depolarized arterial smooth muscle.
Br. J. Pharmacol. 36, 549-560 (1969)
78. GODFRAIND, T.:
Calcium exchange in vascular smooth muscle, action of noradrenaline and lanthanum.
J. Physiol. (London) 260., 21-35 (1976)
79. GOLDMAN, D.E.:
Potential, impedance and rectification in membranes.
J. Gen. Physiol. 27, 37-60 (1943)
80. GOLENHOFEN, K., D. von LOH:
Temperatureinflüsse auf die Spontanaktivität der isolierten *Taenia coli* vom Meerschweinchen.
Pflügers Arch. 318, 35-50 (1970)

81. GOLENHOFEN, K., D. von LOH:
Intrazelluläre Potentialmessungen zur normalen Spontanaktivität der isolierten Portalvene des Meerschweinchens.
Pflügers Arch. 319, 82-100 (1970)
82. GOLENHOFEN, K., N. HERMSTEIN, E. LAMMEL:
Membrane potential and contraction of vascular smooth muscle (portal vein) during application of noradrenaline and high potassium and selective inhibitory effects of iproveratril (Verapamil).
Microvasc. Res. 5, 73-80 (1973)
83. GOLENHOFEN, K., N. HERMSTEIN:
Differentiation of calcium activation mechanism in vascular smooth muscle by selective suppression with Verapamil and D 600.
Blood Vessels 12, 21-37 (1975)
84. GOLENHOFEN, K.:
Theorie of a P- and T-system for calcium in smooth muscle. In: *Physiology of smooth muscle*, ed. by E. Bülbring and M.F. Shuba.
Raven Press, New York, 197-203 (1976)
85. GOLENHOFEN, K.:
Die myogene Basis der glattemuskulären Motorik.
Klin. Wochenschr. 56, 211-224 (1978)
86. GORMANNS, R.:
Zum Mechanismus der kardiovaskulären Effekte der Lokalanästhetika: Die intrazellulär gemessene elektrische Aktivität der isolierten V.portae des Meerschweinchens bei verschiedenen Inkubationsbedingungen und unter Einwirkung von Lokalanästhetika.
Med. Diss., München (1983)
87. GREENBERG, S., D.F. BOHR:
Venous smooth muscle in hypertension.
Circ. Res. 36/37, Suppl. I, 1-208-215 (1975)
88. GREENBERG, S.:
Evidence for enhanced venous smooth muscle turnover of prostaglandin-like substance in portal veins from spontaneously hypertensive rats.
Prostaglandins, Vol. 11, No. 1 (1976)
89. GRÜN, G., A. FLECKENSTEIN:
Die elektromechanische Entkoppelung der glatten Gefäßmuskulatur als Grundprinzip der Koronardilatation durch 4-(2-Nitrophenyl)-2, 6-dimethyl-1, 4-dihydropyridin-3, 5-dicarbonsäure-dimethylester (BAY a1040, Nifedipine).
Arzneim. Forsch. (Drug-Res.) 22, 334-344 (1972)
90. HAEUSLER, G., W. HAEFELY:
Pre- and postjunctional supersensitivity of the mesenteric artery preparation from normotensive and hypertensive rats.
Naunyn-Schmiedebergs Arch.Pharmacol. 266, 18-33 (1970)

91. HALLBÄCK, M.:
Interaction between central neurogenic mechanisms and changes in cardiovascular design in primary hypertension.
Acta Physiol. Scand. Suppl. 424, 1-59 (1975)
92. HARDER, D.R.:
Membrane activation of smooth muscle from rabbit basilar artery by dopamine.
Pflügers Arch. 390, 296-298 (1981)
93. HARDMAN, J.G.:
Cyclic nucleotide and smooth muscle contraction: some conceptual and experimental considerations. In: Smooth muscle - an assessment of current knowledge, by E. Bülbring, A.F. Brading, A.W. Jones, T. Tomita, by E. Arnold, Ltd., London, 249-262 (1981)
94. HARRIS, A.L., V.C. SWAMY, D.J. TRIGGLE:
Calcium reactivity and antagonism in portal veins from spontaneously hypertensive and normotensive rats.
Can. J. Physiol. Pharmacol. 62/1, 146-150 (1984)
95. HEAD, R.J., J. HEMPSTEAD, B.A. BERKOWITZ:
Catecholamines in the vasculature of the rat and rabbit: dopamine, norepinephrine, epinephrine.
Blood Vessels 19, 135-147 (1982)
96. HERMSMEYER, K.:
Cellular basis for increased sensitivity of vascular smooth muscle in SHR.
Circ. Res. 38 (6 Suppl. 2), 53-57 (1976)
97. HERMSMEYER, K.:
Electrogenesis and increased norepinephrine sensitivity of arterial vascular muscle in hypertension.
Circ. Res. 38, 362-367 (1976)
98. HERMSMEYER, K., P.W. ABEL, J.T. ANGELO:
Norepinephrine sensitivity and membrane potentials of caudal arterial muscle in DOCA-salt, Dahl and SHR hypertension in the rat.
Hypertension Vol. 4, Suppl. II, II49-51 (1982)
99. HIRAOKA, M., S. YAMAGISHI, T. SANO:
Role of calcium ions in the contraction of vascular smooth muscle.
Am. J. Physiol. 214, No. 5, 1084-1089 (1968)
100. HODGKIN, A.C., A.F. HUXLEY:
Currents carried by sodium and potassium through the membrane of giant axon of *loglio*.
J. Physiol. (London) 116, 449 (1957)
101. HOLMAN, M.E., G.B. KASBY, M.B. SUTHERS, J.A.F. WILSON:
Some properties of the smooth muscle of rabbit portal vein.
J. Physiol. (London) 196, 111-132 (1968)
102. HOLMAN, M.E.:
Electrophysiology of vascular smooth muscle.
Ergebn. Physiol. 61, 137-177 (1969)

103. HURWITZ, L., L.J. MCGUFFEE:
Calcium in smooth muscle function: In: Calcium in drug action 75-93,
ed. by G.B. Weiss, Plenum Press, New York and London (1978)
104. ITO, Y., H. KURIYAMA:
Membrane properties of the smooth muscle fibres of the guinea-pig portal vein.
J. Physiol. (London) 214, 427-441 (1971)
105. JOHANSSON, B., J. AXELSSON, B. WAHLSTRÖM:
Electrical and mechanical characteristics of vascular smooth muscle response to norepinephrine and isoproterenol.
Circ. Res. 21, Suppl. 2, 619-633 (1967)
106. JOHANSSON, B., B. LJUNG:
Spread of excitation in the smooth muscle of the rat portal vein.
Acta Physiol. Scand. 70, 312-322 (1967)
107. JOHANSSON, B., A.P. SOMLYO:
Electrophysiology and excitation-contraction coupling. In: American Handbook of Physiology, ed. by Am. Physiol. Soc. Washington D.C. 301-323 (1968)
108. JOHANSSON, B.:
Vascular smooth muscle: Biophysics. In: Microcirculation, ed. by B.M. Altura, G. Kaley, Baltimore, University Park Press, 83-117 (1975)
109. JOHANSSON, B.:
Processes involved in vascular smooth muscle contraction and relaxation.
Circ. Res. 43, No.1, Suppl. 1, 1-14 (1978)
110. JOHANSSON, B., A.P. SOMLYO:
Electrophysiology and excitation-contraction coupling. In: Handbook of Physiology. Section on Circulation, ed. by D.F. Bohr, A.P. Somlyo, H.V. Sparks, Baltimore, Am. Physiol. Soc., 301-324 (1980)
111. JONES, A.W.:
Altered ion transport in vascular smooth muscle from spontaneously hypertensive rats.
Circ. Res. 33, 563-572 (1973)
112. JONES, A.W.:
Altered ion transport in large and small arteries from spontaneously hypertensive rats and the influence of calcium.
Circ. Res. 34/35, Suppl. 1, 117-121 (1974)
113. JONES, A.W.:
Reactivity of ion fluxes in rat aorta during hypertension and circulatory control.
Fed. Proc. 37, 133-137 (1975)
114. JONES, A.W., R.G. HART:
Altered ion transport in aortic smooth muscle during deoxycorticosterone acetate hypertension in the rat.
Circ. Res. 37, 333-341 (1975)

115. JONES, A.W.:
Functional changes in vascular smooth muscle associated with experimental hypertension. In: *Vascular Neuroeffector Mechanisms*, ed. by J.A. Bevan, S. Karger, Basel, pp. 182-189 (1976)
116. JONES, A.W., O.D. SANDER, D.L. KAMPSCHMIDT:
The effect of norepinephrine on aortic ⁴²K turnover during deoxycorticosterone acetate hypertension and antihypertensive therapy in the rat. *Circ. Res.* 41, 256-260 (1977)
117. JONES, A.W., L.A. MILLER:
Ion transport in tonic and phasic vascular smooth muscle and changes during deoxycorticosterone hypertension. *Blood Vessels* 15, 83-92 (1978)
118. JONES, A.W.:
Vascular smooth muscle and alterations during hypertension. In: *Smooth muscle - an assessment of current knowledge*, ed. by E. Bülbring, A.F. Brading, A.W. Jones and T. Tomita, by E. Arnold Ltd., London, 397-430 (1981)
119. KAIMAN, M., S. SHIBATA:
Effect of cold storage on the sensitivity of and calcium influx into rat, rabbit and guinea pig portal veins. *Blood Vessels* 15, 217-230 (1978)
120. KARASHIMA, T.:
Action of nitroglycerine on smooth muscles of the guinea pig and rat portal veins. *Br. J. Pharmacol.* 71, 489-497 (1980)
121. KAWAGOUCHI, Y., K. AOKI, M. YAMAMOTO, K. HOTTA:
Calcium-induced tension development and effect of calcium antagonist in mesenteric arteries from spontaneously hypertensive rats. In: *hypertensive mechanisms*, ed. by W. Rascher, D. Clough, D. Ganten, Heidelberg, 264-267, Stuttgart (1981)
122. KAWAGOUCHI, Y., K. AOKI, M. YAMAMOTO, K. HOUTTA:
Calcium induced contraction and effect of calcium antagonist on arterial smooth muscle of spontaneously hypertensive rats. *Clinical Science* 63, 835-855 (1982)
123. KEATINGE, W.R.:
The effect of low temperatures on the responses of arteries to constrictor drugs. *J. Physiol. (London)* 142, 395-405 (1958)
124. KEATINGE, W.R.:
Mechanisms of adrenergic stimulation of mammalian arteries and its failure at low temperatures. *J. Physiol. (London)* 174, 184-205 (1964)
125. KEATINGE, W.R.:
Blood vessels. In: *Br. Med. Bull.* Vol. 35, No. 3, pp. 249-254 (1979)

126. KITAMURA, K., H. KURIJAMA:
Effects of acetylcholine on the smooth muscle cell of isolated main coronary artery of the guinea pig.
J. Physiol. (London) 293, 119-133 (1979)
127. KÖLLING, K., J. RIEMER:
Studies on spontaneous activity of isolated taenia coli in Na-free, Ca-rich solution.
Pflügers Arch. 373, R51 (1978)
128. KÖLLING, K., K.H. ZINNHOBLER, R. GORMANN, H. SCHWARZ, M. ERNST, L. SCHACHINGER, M. MICHAILOW, J. RIEMER:
The effect of local anesthetics on the spontaneous mechanical and electrical activity of the isolated portal vein of the guinea-pig.
Pflügers Arch. 389, 58 (1981)
129. KÖLLING, K.:
Die Bedeutung der Na-Ca-Interaktion für die Spontanaktivität der isolierten Taenia coli des Meerschweinchens bei kritischer Betrachtung der extrazellulären Ableittechnik.
Habilitationsschrift, LMU München (1983)
130. KOLMAN, O., I. GARVAS, J. BIOLLAZ, H. GARVAS:
Sodium induced attenuation in vivo of α_2 -adrenoreceptor agonist function.
Hypertension 6, No. 5, 768 (1984).
131. KREYE, V.A.W.:
Role of the membrane potential in the function of vascular smooth muscle. In: *Vasodilatation*, ed. by P.M. Vanhoutte, I. Leusen.
Raven Press (New York), 299-305 (1981)
132. KUHLEN, B.:
Die mechanische Spontanaktivität der Vena portae normotoner und spontan hypertensiver Ratten: Effekte von Inkubationsbedingungen und einigen mit Calciumionen interferierenden Pharmaka (Sympatho- und Parasympathomimetika bzw. -lytika).
Vet. Med. Diss., München (1985)
133. KURIYAMA, H., K. OHSHIMA, Y. SAKAMOTO:
The membrane properties of the smooth muscle of the guinea pig portal vein in isotonic and hypertonic solution.
J. Physiol. (London) 217, 179-199 (1971)
134. KURIYAMA, H., Y. ITO, H. SUZUKI:
Effects of membrane potential on activation of contraction in various smooth muscles. In: *Excitation-Contraction-Coupling*, ed. by R. Casteels et al., Elsevier/North Holland Biomedical Press, 25-35 (1977)
135. KURIJAMA, H., H. SUZUKI:
The effects of acetylcholine on the membrane and contractile properties of smooth muscle cells of the rabbit superior mesenteric artery.
Br. J. Pharmacol. 64, 493-501 (1978)

136. KURIYAMA, H.:
Excitation-contraction-coupling in various visceral smooth muscles. In: Smooth muscle - an assessment of current knowledge, ed. by E. Bülbbring, A.F. Brading, A.W. Jones and T. Tomita, by E. Arnold Ltd., London, 171-198 (1981)
137. KWAN, C.Y., R.M.K.W. LEE, E.E. DANIEL:
Isolation of plasma membranes from rat mesenteric veins: A comparison of their physical and biochemical properties with arterial membranes. *Blood Vessels* 18, 171-186 (1981)
138. KWAN, C. Y., E.E. DANIEL:
Calcium transport by plasma membrane vesicles isolated from vascular smooth muscle of normal and hypertensive rats. In: Vasodilation, ed. by P.M. Vanhoutte and I. Leusen, Raven Press, New York (1981)
139. LAHER, I., C. TRIGGLE:
The relationship between the elevated blood pressure of the spontaneously hypertensive rat and the chemical sensitivity of smooth muscle to adrenergic agents. *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 62, 94-100 (1983)
140. LAIS, L.T., M.J. BRODY:
Vasoconstrictor hyporesponsiveness. An early pathogenic mechanism in the spontaneously hypertensive rats. *Eur. J. Pharmac.* 47, 177-189 (1978)
141. LANGER, S.Z., N.B. SHEPPERSON, R. MASSINGHAM:
Preferential noradrenergic innervation of α -adrenergic receptors in vascular smooth muscle. *Hypertension* 3 (Suppl. 1), 112-118 (1981)
142. LOH, D. von:
The effect of adrenergic drugs on spontaneously active vascular smooth muscle studies by long-term intracellular recording of membrane potential. *Angiologica* 8, 144-155 (16-17) (1971)
143. LOH, D. von:
Untersuchungen zur Acetylcholin-Wirkung auf die Vena portae des Meerschweinchens. *Pflügers Arch.* 330, 90-98 (1971)
144. MACEDO, T.R.A., F. TEIXURA, C.A.F. RIBEIRO:
The role of calcium in the relaxant effect of dopamine. *Blood Vessels* 21, 140 (1983)
145. MANGEL, A.W., D.O. NELSON, J.L. RABOVSKY:
Depolarization-induced contractile activity of smooth muscle in calcium-free solution. *Am. J. Physiol.* 242 (Cell Physiol. 11): C36-C40 (1982)
146. MANTEL, R., C.A. TAQUINI, E.A. SAVINO:
Effects of adrenaline, angiotensine, and calcium on spontaneously active and potassium depolarized rat portal veins. *Arch. Int. Physiol. Biochem.* 83, 211-219 (1983)

147. McCIFF, J.C., C.P. QUILLEY;
The rat with spontaneous genetic hypertension is not a suitable model of human essential hypertension.
Circ. Res. Vol. 48, No.4 (1981)
148. McGREGOR, D.D., F.H. SMIRK:
Vascular responses in mesenteric arteries from genetic and renal hypertensive rats.
Am. J. Physiol. 214, No. 6, 1429-1433 (1968)
149. MEISHERI, K.D., O. HWANY, C. van BREEMEN:
Evidence for two separate Ca^{2+} pathways in smooth muscle plasmalemma.
J. Membrane Biol. 59, 19-25 (1981)
150. MEKATA, F., H. NIN:
Biophysical effects of adrenaline on the smooth muscle of the rabbit common carotid artery.
J. Gen. Physiol. 59, 92-102 (1972)
151. MEY, J.G. de, W. de RIDDER, P.M. VANHOUTTE:
Uneven distribution of postjunctional α -adrenergic receptors and handling of Ca^{2+} in canine vascular smooth muscle.
Adv. Physiol. Science 9, 263 (1980)
152. MEY, J. de, P.M. VANHOUTTE:
Uneven distribution of postjunctional α_1 - α_2 -like adrenoceptors in canine arterial and venous smooth muscle.
Circ. Res. 48, 875-884 (1981)
153. MOTULSKY, H.J., M.D. SNAVELY, R.J. JUGHES, P.A. INSEL:
Interaction of Verapamil and other calcium-channel blockers with α_1 - and α_2 -adrenergic receptors.
Circ. Res. 52, 226-231 (1983)
154. MRWA, U.:
Kontraktion der glatten Muskulatur. In: Lehrbuch der Hypertonie, ed. by D. Ganten, E. Ritz, 128-131, Schattauer, Stuttgart (1985)
155. MULDOON, S.M., W.J. JANSSENS, T.J. VERBEUREN, P.M. VANHOUTTE:
Alpha adrenergic blocking properties of droperidol on isolated blood vessels of the dog.
Br. J. Anaesth. 49, 211 (1977)
156. MULVANY, M.J., C. AALKJER, J. CHRISTENSEN:
Effect of age on noradrenaline sensitivity of mesenteric resistance vessels in spontaneously hypertensive and Wistar-Kyoto Rats.
Clinical Science 57, 435-455 (1979)
157. MULVANY, M.J., N. KORSGAARD, H. NILSSON, N. NYBORG:
The calcium sensitivity of resistance vessels is increased in spontaneously hypertensive rats but not in renal hypertensive rats. In: Hypertensive Mechanisms, ed. by W. Rascher, D. Glough, D. Ganten, Heidelberg, 234-238, Schattauer, Stuttgart (1981)

158. MULVANY, M.J.:
Do resistance vessels abnormalities contribute to the elevated blood pressure of spontaneously-hypertensive rats?
Blood Vessels 20, 1-22 (1983)
159. MURAKAMI, N., A. NIWA, Y. YOSHIMURA, T. TAHRI, Y. FUJII, A. SUZUKI:
Effects of vasodilator agents and of calcium-decreased media on the responses to vasoconstrictor agents in isolated portal vein from spontaneously hypertensive rats. In: *Hypertensive Mechanisms*, ed. by W. Rascher, D. Clough, D. Ganten, Heidelberg, 764-768, Schattauer, Stuttgart (1981)
160. NAKAJIMA, A., L. HORN:
Electrical activity of single vascular smooth muscle fibers.
Am. J. Physiol. 213, 25-30 (1967)
161. NONOMURA, Y., Y. HOTTA, H. OHASHI:
Tetrodotoxin and manganese ions: Effects on electrical activity and tension in taenia coli of guinea-pig.
Science 152, 97-99 (1966)
162. OKAMOTO, K., K. AOKI:
Development of a strain of spontaneously hypertensive rats.
Jap. Circ. J. Vol. 27 (1963)
163. PAMNANI, M., D. CLOUGH, S. HOUT, F. HADDY:
Sodium-potassium pump activity in experimental hypertension.
Blood Vessels 17, 158 (1980)
164. PANG, C.C.Y., M.C. SUTTER:
Hydralazine prevents changes in the contractile response of aortic but not portal vein strips in hypertensive rats.
Blood Vessels 17, 293-301 (1980)
165. PANG, C.C.Y., M.C. SUTTER:
Differential effects of D 600 on contractile response of aorta and portal vein from SHR.
Blood Vessels 18, 120-127 (1981)
166. PANG, C.C.Y., M.C. SUTTER:
Effect of chronic treatment of spontaneously hypertensive rats with D 600.
Hypertension 3, No.6, 657-663 (1981)
167. PAPASOVA, M.P., T. NAGAI, C.L. PROSSER:
Two-component slow waves in smooth muscle of cat stomach.
Am. J. Physiol. 214, 695-702 (1968)
168. PEIPER, U., L. GRIEBEL, W. WENDE:
Unterschiedliche Temperaturabhängigkeit der Gefäßmuskelkontraktion nach Aktivierung durch Kalium-Depolarisation bzw. Noradrenalin.
Pflügers Arch. Europ. J. Physiol. 324, 67-78 (1971)

169. PEGRAM, B.L., B. LJUNG:
Neuroeffector function of isolated portal vein from spontaneously hypertensive rats and Wistar-Kyoto-Rats: Dependence on external calcium concentration.
Blood Vessels 18, 89-99 (1981)
170. POPESCU, L.M.:
Cytochemical study of the intracellular calcium distribution in smooth muscle. In: *Excitation-Contraction Coupling*, ed. by R. Casteels et al., Elsevier/North Holland, Biomedical Press, 13-23 (1977)
171. PROSSER, L.C.:
Smooth Muscle.
Ann. Rev. Physiol. 36, 503-537 (1974)
172. REGNAT, K., I. BILEK, R. LAVEN, U. PEIPER:
The influence of temperature and calcium on the degree of stretch-activation in isolated K-depolarized vascular smooth muscle strips.
Basic Res. Cardiol. 70, 227-235 (1975)
173. REISINGER, H.J.:
Die mechanische Spontanaktivität der isolierten Vena portae normotensiver und spontan hypertensiver Ratten: Effekte von Inkubationsbedingungen und einigen mit den Calciumionen interferierenden bzw. anderweitig vasodilatatorisch wirksamen Pharmaka.
Vet. Med. Diss., München (1983)
174. RHO, J.H., B. NEWMAN, N. ALEXANDER:
Altered in vitro uptake of norepinephrine by cardiovascular tissues of spontaneously hypertensive rats.
Hypertension 3, No.6, 704-717 (1981)
175. RIEMER, J.:
Die Bedeutung der Calcium-Ionen für den Schrittmacher der myogenen Spontanaktivität der Taenia coli vom Meerschweinchen.
Habilitationsschrift, LMU München (1974)
176. RIEMER, J., F. DÖRFLER, C.J. MAYER, G. ULBRECHT:
Determination of membrane potential in smooth muscle cells using microelectrodes with reduced tip potential.
Pflügers Arch. 349, 267-275 (1974)
177. SAIDA, K., C. van BREEMEN:
A possible Ca^{++} -induced Ca^{++} -release mechanism mediated by norepinephrine in vascular smooth muscle.
Pflügers Arch. 397, 166-167 (1983)
178. SCHÖMIG, A., R. DIETZ, W. RASCHER, H. EBSEER, U. VOSS, F. GROSS:
Effect of neonatal sympathectomy by 6-hydroxydopamine on volume and resistance regulation in stroke-prone SHR.
Clinical Science 57, 201S-204S (1979)
179. SCHULZ, J.C., D.P. WESTFALL:
A pharmacological analysis of the α -adrenoceptor antagonism by Prazosin in arteries and veins.
Blood Vessels 19, No. 2, 79-88 (1982)

180. SCHWARZ, H.:
Die mechanische Spontanaktivität der isolierten Vena portae des Meer-
schweinchens: Effekte von Inkubationsbedingungen und einigen mit den
Calciumionen interferierenden Pharmaka.
Vet. Med. Diss., München (1982)
181. SHIBATA, S., K. KURAHASHI, M. KUCHII:
A possible etiology of contractility impairment of vascular smooth muscle
from spontaneously hypertensive rats.
J. Pharmacol. Exp. Ther. 185, 406-417 (1973)
182. SHIBATA, S., M. KUCHII, K. KURAHASHI:
A possible etiology of contractility impairment of vascular smooth muscle
from SHR.
J. Pharmacol. Exp. Ther. 185, 279-289 (1975)
183. SHIBATA, S., J.B. CHENG:
Vascular relaxation in hypertensive rats. In: Mechanisms of Vasodilatation.
Ed. by P.M. Vanhoutte and I. Leusen, S. 181-186, Karger Basel (1977)
184. SHUBA, M.F., A.V. GURKOVSKAJA, A.V. KLEVETZ:
Mechanisms of excitatory and inhibitory actions of catecholamines on the
membrane of smooth muscle cells. In: Physiology of Smooth Muscle, pp.
347-355, ed. by E. Bülbiring, M.F. Shuba, Raven Press, New York (1976)
185. SIGURDSSON, S.B.:
pH and spontaneous activity in venous smooth muscle.
Acta Physiol. Scand. 115, Abstract 120 (1982)
186. SMIRK, F.H., W.H. HALL:
Inherited hypertension in rats.
Nature 182, 727-728 (1958)
187. SOMLYO, A.V., A.P. SOMLYO:
Electromechanical and pharmacomechanical coupling in vascular smooth
muscle.
J. Pharmacol. Exp. Ther. 159, 129-145 (1968)
188. SOMLYO, A.P., A.V. SOMLYO:
Vascular smooth muscle.
Pharmacol. Rev. 20, 235-251 (1968)
189. SOMLYO, A.V., P. VINALL, A.P. SOMLYO:
Excitation-contraction coupling and electrical events in two types of
vascular smooth muscle.
Microvasc. Res. 1, 354-373 (1969)
190. SOMLYO, A.P., A.V. SOMLYO:
Vascular smooth muscle. II. Pharmacology of normal and hypertensive
vessels.
Pharmacol. Rev., Vol. 22, No. 2, 270-272 (1970)
191. SOMLYO, A.P., A.V. SOMLYO, H. SHUMAN, M. ENDO:
Calcium and monovalent ions in smooth muscle.
Fed. Proc. 41, 2883-2890 (1982)

192. SOUANO, S.:
Low temperature-induced contracture of depolarized smooth muscle and the effect of calcium and multivalent cations.
Experientia 37, No.11, 1165-1166 (1981)
193. SOUKRADA, M., J.F. SOUKRADA:
Potentiation of Na^+ -electrogenic pump of airway smooth muscle by sensitivation.
Resp. Physiol. 47, No. 1 (1982)
194. SPECTOR, S., J.H. FLEISCH, H.M. MALLING; B.R. BRODIE:
Vascular smooth muscle reactivity in normotensive and hypertensive rats.
Science 166, 1300-1301 (1969)
195. STRUBELT, O., E. PRAEL:
Pharmakologische Wirkung auf die Kontraktionsfrequenz der isolierten Rattenpfortader.
Arch. Int. Pharmacodyn Ther., Vol. 198, No. 2 (1972)
196. SUTTER, M.C., B. LJUNG:
Contractility, muscle mass and agonist sensitivity of isolated portal veins from normo- and hypertensive rats.
Acta Physiol. Scand. 99, 484-495 (1977)
197. SWAMY, V.C., D.U. TRIGGLE:
The response of carotid vascular strips from spontaneously hypertensive and normotensive rats.
Can. J. Physiol. Pharmacol. 58, 53-59 (1979)
198. SWAMY, V.C., D.U. TRIGGLE:
The reactivity of iliac vascular strips from spontaneously hypertensive and normotensive rats.
Blood Vessels 17, 246-256 (1980)
199. SWAMY, V.C.:
The response of carotid vascular strips from spontaneously hypertensive and normotensive rats.
Can. J. Physiol. Pharmacol. 58, 53-59 (1980)
200. SZURSZEWSKI, J.H.:
Mechanism of action of pentagastrin and acetylcholine on the longitudinal muscle of the canine antrum.
J. Physiol. 252, 335-361 (1975)
201. TOAL, C.B., F.H.H. LEENEN:
Blood pressure responsiveness to isoprotorenol during the development of hypertension in spontaneous hypertensive rats.
Blood Vessels 21, 252-256 (1984)
202. TOMITA, T.:
Electrical properties of mammalian smooth muscle. In: *Smooth Muscle*, ed. by E. Bülbring et al., E. Arnold (Publisher) Ltd., London, 197-243 (1970)

203. TOMITA, T.:
Electrical activity (spikes and slow waves) in gastrointestinal smooth muscle. In: Smooth Muscle: an assessment of current knowledge, by E. Bülbring, A.F. Brading, A.W. Jones and T. Tomita. E. Arnold Ltd., London, 127-156 (1981)
204. TRINER, L., G. NAHAS, Y. VULLIEMOZ:
Cyclic AMP and smooth muscle function: In: Anals of the New York Academy of Sciences, Vol. 185, pp. 458-476 (1971)
205. TRINER, L.:
Acetylcholine and the cAMP system in smooth muscle.
Biochem. Biophys. Res. Commun. 46, 1866-1873 (1972)
206. TRIPPODO, N.C., E.D. FRÖHLICH:
Similarities of genetic (spontaneous) hypertension. Man and rat.
Circ. Res. Vol. 48, 309-319 (1981)
207. UNDEFRIEND, S.:
Spontaneously hypertensive rats: guidelines for breeding, care, and use.
In: Hypertensive Mechanisms, ed. by W. Rascher, D. Clough, D. Ganten, Heidelberg, 777-801, Schattauer, Stuttgart (1981)
208. UVELIUS, B., B. JOHANSSON:
Relation between extracellular potassium ion concentration and contraction force after abolition of spike discharge in isolated rat portal vein.
Blood Vessels 11, 120-127 (1974)
209. VANHOUTTE, P.M., R.R. LORENZ:
Effect of temperature on reactivity of saphenous, mesenteric and femoral veins of the dog.
Am. J. Physiol. 218, 1746-1750 (1970)
210. VANHOUTTE, P.M., T.J. VERBEUREN, R.R. LORENZ:
Effects of potassium ions on nerve endings and effector cells in adrenergically innervated vascular smooth muscle.
Inserm 50, 425-442 (1975)
211. VANHOUTTE, P.M.:
Calcium-entry blockers and vascular smooth muscle.
Circulation Vol. 65, Suppl. I, I11-I19 (1983)
212. WAHLSTRÖM, B.A.:
Ionic fluxes in the rat portal vein and the applicability of the Goldman equation in predicting the membrane potential from flux data.
Acta Physiol. Scand. 89, 436-448 (1973)
213. WATKINS, R.W., I.W.F. DAVIDSON:
Effects of competitive antagonists on phasic and tonic components of vascular smooth muscle contraction.
Arch. Int. Pharmacodyn. Ther. 244, 200-210 (1980)
214. WEBB, R.C., D.F. BOHR:
Potassium-induced relaxation as an indicator of $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATPase}$ activity in vascular smooth muscle.
Blood Vessels 15, 198-207 (1978)

215. WEBB, C.R., P.M. VANHOUTTE:
Sensitivity to norepinephrine in isolated tail arteries from SHR.
Clin. Sci. 57, 31s-33s (1979)
216. WEBB, C.R., P.M. VANHOUTTE, D.F. BOHR:
Adrenergic neurotransmission in vascular smooth muscle from spontaneously hypertensive rats.
Hypertension 3, 93-103 (1981)
217. WEBB, C.R., D.E. BOHR:
Relaxation of vascular smooth muscle by isoproterenol and dibutyl-
cyclic-AMP and theophyllin.
J. Pharmacol. Exp. Ther. Vol. 217, No. 1, pp. 26-35 (1981)
218. WEISS, G.B.:
Quantitative measurement of binding sites and wash out components for
Ca-ions in vascular smooth muscle. In: *Calcium in Drug Action*, ed. by
G.B. Weiss, Plenum Press, New York and London, 57-74 (1979)
219. WEISS, G.B.:
Calcium and excitation-contraction coupling in vascular smooth muscle.
Can. J. Physiol. Pharmacol. 60., 483-488 (1981)
220. WHALL, C.W., F.J. HAVLIK, W. HALPERN, D.F. BOHR:
Potassium depolarization of adrenergic varicosities in resistance arteries
from SHR and WKY rats.
Blood Vessels 20, 23-33 (1983)
221. WIEDERHIELM, C.A.:
Effects of temperature and transmural pressure on contractile activity
of vascular smooth muscle.
Bibl. Anat. 9, 321-327 (1967)
222. WINQUIST, J.R., R.C. WEBB, D.F. BOHR:
Vascular smooth muscle in hypertension.
Fed. Proc. 41, 2387-2393 (1982)
223. YAMASHITA, K., T. TAKAGI, K. HOTTA:
Mobilization of cellular calcium and contraction-relaxation of vascular
smooth muscle.
Jap. J. Physiol. 27, 551-564 (1977)
224. YARBOROUGH, G.G., D.A. TAYLOR; E.K. ANTOLIK, E.L. ROBINSON:
Spontaneously hypertensive rats exhibit enhanced mydriatic response to
clonidine. Evidence for enhanced sensitivity of central α_2 -adrenoreceptors.
Can. J. Physiol. Pharmacol. 61, 764-766 (1982)
225. ZELZER, E., N. SPERELAKIS:
Ionic dependence of electrical activity in small mesenteric arteries of
guinea pigs.
Pflügers Arch. 392, 72-78 (1981)

226. ZIDEK, W., H. VETTER, H. LASSE:
Intracellular mono- and divalent cations in SHR-rats of the Münster strain. In: Hypertensive Mechanisms, ed. by W. Rascher, D. Clough, D. Ganten, Heidelberg, 317-323, Schattauer, Stuttgart (1981)
227. ZINNHOBLE, K.H.:
Der Einfluß der Lokalanaesthetika und der extrazellulären Calcium-Konzentration auf die Kontraktilität der V. portae.
Med. Diss., München (1981)
228. ZWEITEN, P.A. van, J.C.A. van MEEL, P.B.M.W.M. TIMMERMANN:
Pharmacology of calcium entry blockers: interaction with α -adrenoreceptors.
Hypertension 5 (Suppl. II: II8-II17) (1983)
229. ZWEITEN, P.A. van, B.P.M.W.M. TIMMERMANN, P. van BRUMMELEN:
Role of α -adrenoreceptors in hypertension and in antihypertensive drug treatment.
Am. J. Med. X, 17-25 (1984)

Mein besonderer Dank gilt Herrn Dr. Dr. Dr. med. vet. habil. Klaus Kölling für die Anregung zu dieser Arbeit und für die jederzeit gewährte großzügige Unterstützung bei deren Durchführung.

Ferner danke ich Herrn Professor Dr. M. Merkschlager für die Durchsicht der Arbeit und die wohlwollende Beratung.

Dem Physiologischen Institut der Ludwig-Maximilians-Universität München (Vorstand: Prof. Dr. G. ten Bruggencate) danke ich für die technische Unterstützung bei der Erstellung der Arbeit.

L e b e n s l a u f

Am 10. Oktober 1954 wurde ich, Georg Schad, als Sohn des Landwirts Georg Schad und seiner Ehefrau Anna Viktoria, geb. Knupfer, in Ehingen geboren.

Von 1961 bis 1965 besuchte ich die Volksschule in Ehingen. Im Jahr 1965 trat ich in das math.nat. Gymnasium Ehingen ein, wo ich 1973 das Abitur ablegte.

Von 1973 bis 1975 leistete ich meinen Wehrdienst ab.

Im Wintersemester 1976/77 nahm ich das Studium der Tiermedizin an der Ludwig-Maximilians-Universität München auf. Nach Abschluß des Staatsexamens im Mai 1982 wurde mir die Approbation als Tierarzt erteilt.

Im Herbst 1982 begann ich mit den Untersuchungen zu der vorliegenden Dissertation.

